FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1963.

N° 689

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Michèle CAVALIER

Née le 24 décembre 1927 à ROUBAIX (Nord)

Présentée et soutenue publiquement le : 10 juin 1963.

ETUDE CLINIQUE DES INFECTIONS GENERALISEES A CANDIDA ALBICANS.

Président : M. Marcel LELONG, Professeur.

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE · PARIS-Ve

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

THÈSE

Année 1963. POUR LE N°

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Michèle CAVALIER

Née le 24 décembre 1927 à ROUBAIX (Nord)

Présentée et soutenue publiquement le : 10 juin 1963.

ETUDE CLINIQUE DES INFECTIONS GENERALISEES A CANDIDA ALBICANS.

Président : M. Marcel LELONG, Professeur.

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

1-2-1963

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Léon BINET.
Membre de l'Institut

1er ASSESSEUR . . . . . Gaston CORDIER
2e ASSESSEUR . . . . . Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.) SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	N...
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.) BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.) DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	DESGREZ (P.) POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

		MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	Cochin	LEGER (L.)
	Cochin	ABOULKER (P.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Pitié	CORDIER (G.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		GAUDART d'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)		CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Boucicaut	MILLIEZ (P.)
	Broussais	LENÈGRE (J.)
	Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Lariboisière	SÈZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)		DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)		DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)		GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque	LACOMME (M.)
	Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)		VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)		AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)		LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)		MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)		BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)		MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)		COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)		DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)		ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)		LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique		GAULTIER (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique		PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale		DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales		POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)		COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)		TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	BOUR (H.) LHERMITTE (F.) PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) OLIVIER (G.) pr. s. ch.
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), m. conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	KERN (E.) VOURC'H (G.)
Bactériologie	BARBIER (P.) pr. s. ch. CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	BADILFU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRUH (J.) JEROME (H.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
Histologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)
Hygiène	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) Pr. s. ch. DUPONT (V.)
Médecine légale	FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Neurologie	LAPRESLE (J.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (H.)

	MM.
Orthopédie	JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) (Cl. de) GAUDART-d'ALLAINES GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LOYGUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	BENHAMOU (J.-P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LŒPER (J.) Pr. s. ch. MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICHET (G.)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAROCHE (Cl.) LESOBRE (R.) LEVEQUE (B.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R.) WOLFROMM (R.)
Pédiatrie-Puériculture	LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)

	MM.
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	BARRES (G.) DEJOURS (P.) pr. s. ch. DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.)
Physique médicale	CHANTEUR (J.) GOUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch. GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-Ci) TUBIANA (M.) m. conf.
Pneumo phtisiologie	KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.) pr. s. ch.
Stomatologie	CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) MARCHE (J.)
Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale	VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie . . . . . HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.

Pathologie chirurgicale . . . . . RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE . . . BOLTANSKI (E.), LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté . . . . . M. LENA (J.)

Secrétaire principal . . . . . Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque . . . Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine . . . . . M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs . . . . . Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Bibliothécaire . . . . . Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlle LAURENT (H.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes Parents.

A mon Oncle, le Docteur Pierre CAVALIER.

A tous les miens.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40152008_0025

A mon Maître et Président de thèse

Monsieur le Professeur Marcel LELONG

Professeur de Clinique de Puériculture
à la Faculté de Médecine de Paris.

Médecin de l'Hôpital Saint-Vincent-de-Paul.

Officier de la Légion d'Honneur.

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il accepte l'hommage de notre respectueuse reconnaissance.

A mon Maître,

Monsieur le Professeur agrégé P. SATGE

Qui nous a inspiré le sujet de ce travail et nous a particulièrement aidé à le réaliser.

Qu'il trouve ici l'expression de toute ma gratitude.

A mon Maître, le Docteur Jean BERTRAND,

Officier de la Légion d'Honneur

Médecin Honoraire de l'Hôpital de St.-Germain-en-Laye

qui depuis toujours a été pour moi un exemple, qu'il reçoive ici le témoignage de mes affectueux remerciements pour ses leçons et ses conseils qui ont su me donner le goût de la pédiatrie.

A mon Maître, le Docteur Jean BONNETTE,

Médecin de l'Hôpital de St.-Germain-en-Laye

qui voudra bien agréer l'assurance de tout mon dévouement et de mes sentiments de gratitude pour avoir bien voulu m'accepter dans son Service.

Au Docteur M. ROIDOT,

Médecin attaché de l'Hôpital de St.-Germain-en-Laye

à qui je dois beaucoup. En témoignage d'estime et de profonde amitié.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux de Paris.

Au Docteur ISIDOR,

Anatomo-pathologiste de l'Hôpital de St.-Germain-en-Laye.

Qui m'ont prodigué leur enseignement.

En témoignage de mon profond attachement.

INTRODUCTION

HISTORIQUE

Les candidoses comportent des manifestations très classiques, tel le muguet buccal connu depuis Hippocrate. Langenbeck, le premier, en 1839 l'attribue à un champignon. Berg, en 1842, communique à la Société médicale suédoise, la première description du "végétal des aphtes des enfants". Viennent ensuite les travaux de Robin (1853), ceux de Gubler (1858) (13). De 1869 à 1877, se situent les remarquables descriptions de Parrot (22), qui, cependant contre Valleix, n'accorde au candida albicans qu'un rôle de saprophyte gênant, sans grand pouvoir pathogène se greffant sur un état cachectique antérieur. "Le muguet est un ; et ce n'est jamais de lui que le mal tire sa gravité. Ce n'est qu'un parasite qui se développe sur un organisme malade, et, bien qu'il fournisse parfois son contingent de troubles, c'est en réalité, une affection de peu d'importance". (L'Athrepsie). Actuellement trop d'observations sont venues confirmer la capacité pathogénique du Candida albicans et autoriser une rectification de l'opinion de Parrot.

Les formes généralisées du muguet sont elles aussi connues depuis longtemps. Parrot en signalait déjà l'existence. Il distinguait deux formes :

- la forme superficielle, résultant d'une extension en surface par continuité des muqueuses, à partir de la bouche, n'est pas notre sujet.

- la forme profonde avec atteinte viscérale par processus septicémique, est celle que nous voulons étudier (7) (35).

A la même période des pathologistes allemands affirmèrent cette dernière conception l'illustrant de documents anatomiques.

Ils montrent que le Candida, dépassant la couche épithéliale de la muqueuse et franchissant le chorion, peut se propager en profondeur et pénétrer dans les capillaires et les veines (Heller), donner des foyers emboliques et des abcès métastatiques dans les reins, la rate (Schmorl) ; dans le pancréas, dans le mésentère (Fox), dans le cerveau (Zenker, 1866, Ribbert) (16). En 1903 Heubner trouve des lésions pulmonaires et rénales dues au Candida albicans chez une petite fille de 16 mois (24).

Les candidoses généralisées étaient alors fréquentes ; par la suite, elles paraissent se raréfier, pour réapparaître depuis une quinzaine d'années environ (11).

Les premières observations n'ont été authentifiées que par l'anatomopathologie : ce sont les observations de Parrot, des auteurs allemands.

Pendant longtemps et parfois même encore maintenant ces affections ne furent que des découvertes d'autopsie. Ce n'est qu'assez récemment que la candidose généralisée a pu être affirmée durant la vie :

- soit par des hémocultures positives
- soit par la présence de foyers multiples à Candida.

Il semble qu'actuellement on assiste à une recrudescence des formes généralisées des candidoses, on a donc été enclin tout naturellement à rechercher des facteurs favorisants : antibiothérapie (3) (5) (12) (18) (25 bis) (29), corticothérapie (1 bis) (30), maladies graves (34), prématurité (19), carences (12), infections intercurrentes (17) (25), leucoses (1).

De même, la recrudescence des candidoses généralisées a donné un nouvel intérêt à la recherche d'une thérapeutique antimycosique et a conduit à la découverte des deux antibiotiques antifungiques majeurs, piliers de la thérapeutique actuelle : la mycostatine et l'Amphotéricine B.

Nous nous proposons d'étudier plus spécialement, à propos de 17 observations, la clinique des formes généralisées chez l'enfant.

Notre plan sera =

- Les observations.
- L'étude analytique des différents symptômes.
- Les formes cliniques.
- Le diagnostic.
- L'anatomie pathologique.
- Le pronostic.
- Le traitement.

oOo

OBSERVATION N° 1 (33).

Enfant JEN..... Didier, né le 5 novembre 1947, est hospitalisé le 25.2.1960, dans le service de Monsieur le Professeur LELONG à l'Hôpital Saint-Vincent de Paul, pour état fébrile prolongé au cours d'une poussée de R.A.A.

La première crise de R.A.A. remonte à 1957 et a laissé comme séquelle une I.A. ; malgré l'absence de prophylaxie en raison d'une prétendue intolérance à la Pénicilline (qui ne sera pas retrouvée au cours de l'hospitalisation), aucun incident notable n'est enregistré jusqu'au 5.2.1960 date où apparaissent une pyrexie à 38°, 39°, une douleur du gros orteil gauche durant 24 h., puis très rapidement dyspnée, oligurie avec à l'auscultation cardiaque : tachycardie, galop, S.S. de pointe se surajoutant au S.D. connu.

Aspirine et Cortancyl sont prescrits, sans antibiotique, et l'état infectieux persistant, le Docteur Roidot appelé en consultation, conseille l'hospitalisation pour endocardite d'étiologie à préciser.

- A l'entrée, l'enfant frappe par l'atteinte de l'état général : il est pâle, asthénique, a maigri de 4 kg. Il ne se plaint d'aucune douleur. La température est à 37°5. L'auscultation cardiaque retrouve les mêmes signes qu'avant l'hospitalisation. La rate n'est pas palpable. Il existe quelques petites ecchymoses aux membres inférieurs semblant traumatiques, quelques taches purpuriques, quelques pétéchies à l'épaule gauche.

On discute, au cours d'une poussée de R.A.A. une greffe infectieuse : type Osler, ou un rhumatisme cardiaque évolutif. La fièvre prolongée plaide en faveur de la 1ère hypothèse. L'important remaniement des lésions cardiaques font penser à la 2ème.

Les examens complémentaires ne permettent pas de trancher le problème. Le bilan rhumatismal très perturbé, 7 hémocultures négatives, un compte d'Addis normal cadrent avec un rhumatisme cardiaque évolutif, mais l'existence d'une hémorragie en plaque récente au F.O. gauche ne peut s'expliquer que par un processus septicémique ; et devant ce dernier examen la fièvre prolongée, l'anémie à 3.500 000, on décide au bout de 5 jours de mise en observation, à traiter l'enfant, dans le doute comme une Maladie d'Osler. La leucocytose est modérée à 7.500 avec 55 % de polys neutrophiles.

L'enfant est donc mis en perfusion de 20 M puis 40 M de Pénicilline par jour, auxquels on ajoute une dose quotidienne de 60 mgs de Cortancyl ainsi qu'un traitement tonicardiaque et diurétique.

Sous l'effet du traitement l'amélioration est certaine. L'aspect général est meilleur. Les signes cardiaques s'améliorent. Mais l'enfant reste subfébrile. On note une épistaxis discrète. Le F.O. reste inchangé. La leucocytose monte et passe à - 15.000 avec 83 % de neutrophiles puis à 18.600 avec 87 % de polys neutrophiles.

Six jours après le début du traitement, la reprise de la fièvre est nette. L'enfant est de nouveau très fatigué. Une éruption maculo-papuleuse discrète apparaît sur le thorax. La rate n'est pas palpable. On note quelques pétéchies sur le voile du palais. Une nouvelle épistaxis est signalée. Il existe une hématurie microscopique. Les hémorragies du F.O. deviennent bilatérales. La leucocytose est à 19.000 avec 87 % de polys neutrophiles.

Ce tableau oblige à conclure à l'inefficacité du traitement sur le processus septicémique. Et c'est le 12.3.1960, alors que le problème de l'échec thérapeutique se pose, que reviennent les premiers résultats des 8

hémocultures pratiquées depuis la réascension de la fièvre : toutes sont positives au Candida albicans. Dès lors le muguet est recherché dans la bouche et les selles où il ne sera jamais retrouvé, dans les urines où il persistera longtemps, dans le pus d'un abcès au niveau d'une veine perfusée où il existe (ce foyer guérira rapidement par une incision faisant une mise à plat). A la même date on modifie complètement le traitement et l'on prescrit 10 M d'unités de Mycostatine par jour auxquels on ajoute une perfusion I.V. tous les 2 jours d'Amphotéricine B à des doses progressivement croissantes jusqu'à atteindre celle de 25 mgs par perfusion (pour un poids de 36 kgs). Les antibiotiques sont arrêtés progressivement. La corticothérapie est réduite à 10 mgs de Cortancyl (dose préventive de chocs possibles aux perfusions d'Amphotéricine B).

Sous ce traitement, le retour de la température à la normale se fait en 48 h. L'état général s'améliore. En une semaine l'aspect de l'enfant est bon, la prise de poids est de 400 grs. La sédimentation qui jusqu'à la mise en train du traitement antifungique était restée très accélérée, se ralentit considérablement. Le compte d'Addis se normalise. Les lésions du F.O. se cicatrisent en quinze jours. Toutes les hémocultures faites depuis le début du traitement reviennent négatives. La leucocytose passe à 10.200 GB avec 86 % de polys neutrophiles en 6 jours, puis l'hémogramme se normalise rapidement. Par contre l'uroculture reste positive pendant encore six semaines et les perfusions d'Amphotéricine B sont continuées 1 mois encore après la disparition du muguet dans les urines. Au total, il reçoit donc 30 perfusions d'Amphotéricine B, du 12 mars au 31 mai (580 mgs) sans aucun incident, en particulier les urées sanguine et urinaire restent normales.

L'enfant sort au début du mois de juin pesant 43 kgs (36 kgs à l'entrée dans le service) ; en excellent état, avec un traitement de 1 M de Mycostatine par jour pendant 1 mois. Par la suite, seule est continuée la prophylaxie de son rhumatisme.

Il est revu 15 mois plus tard en excellent état, sans modifications toutefois de ses lésions mitro-aortiques.

- En conclusion, il s'agit ici d'une septicémie à muguet existant, sur un mode subaigu, dès l'entrée dans le service, et qui à la faveur d'un traitement corticoïde et antibiotique sans antifungique, amenant par ailleurs l'amélioration des signes rhumatismaux, a subi une exacerbation lui permettant de faire largement sa preuve clinique et biologique.

OBSERVATION N° 2.

Enfant BAL..... Véronique, née le 19.5.1959, entre à l'hôpital de Meaux le 16 janvier 1961, une demi-heure après la chute dans une bassine remplie de lessive bouillante.

La brûlure est du 2eme degré touchant 50 % de la surface corporelle. La fièvre est à 38°8. Il existe une légère leucocytose à 10.800 avec 69 % de polys.

Le traitement institué comporte : S.A.T., réhydratation par voie veineuse contenant 5 M de Pénicilline/jour, 1 gr de Terramycine/jour.

3 jours plus tard, la température remontant à 39°5, on ajoute à la perfusion 25 mgs d'hémisuccinate de Cortisone par jour. Le traitement amène une amélioration mais l'enfant reste subfébrile et à dater du 23 janvier 1961, la température s'élève brutalement pour osciller entre 39° - 40°.

La N.F.S. montre alors une leucocytose à 17.200 Globules blancs avec 83 % de polys neutrophiles. Dans les urines, les hématies sont nombreuses, il y a présence d'albumine.

De plus, apparition d'un muguet buccal pour lequel aucun traitement n'est donné.

L'antibiothérapie par voie veineuse est alors renforcée, l'enfant reçoit 20 M de Pénicilline pendant 1 jour puis 10 M par jour. La corticothérapie est continuée aux mêmes doses que précédemment.

Le 26.1.1961 l'état de l'enfant étant inchangé malgré la réhydratation, les antibiotiques et la corticothérapie, l'enfant est adressée dans le service de Monsieur le Professeur Lelong pour septicémie.

Elle est au 11ème jour de sa brûlure pesant, avec ses pansements, 10 kgs (dernier poids 10.250 g). L'état général est mauvais. La fièvre à 41°. Les lèvres sont sèches, fuligineuses ; on ne retrouve pas de muguet buccal. Petit écoulement nasal séro-sanglant.

Les brûlures sont cicatrisées ou en voie de cicatrisation.

La leucocytose est à 27.000 avec 84 % de neutrophiles.

Par ailleurs, urée sanguine, radio poumons, F.O. droit et gauche sont normaux. Il n'existe pas de muguet dans le prélèvement de gorge ni dans les selles. Dans les urines, les hématies sont très nombreuses, il existe du Candida à l'examen direct et aux cultures ; il y a albuminurie.

Le traitement institué comporte outre la réhydratation et une antibiothérapie de couverture, 10 comprimés par jour de Mycostatine.

Quatre jours plus tard, l'enfant est apyrétique. L'état général est nettement amélioré. Les 6 hémocultures faites le 26 - 27 - 28 janvier reviennent toutes positives au Candida albicans. Les prélèvements faits sur la peau, aux plis du coude et au cou (aux endroits des prélèvements sanguins) sont négatifs ainsi que ceux faits aux endroits des brûlures.

Mais le 1/2/1961 apparaît un nouveau clocher thermique à 38°8.

La leucocytose est de 15.500 blancs avec 55 % de polynucléaires. Il y a albuminurie, pyurie, hématurie et présence de candida dans les urines. De plus l'hémoculture pratiquée reviendra positive au Candida albicans.

Le traitement est continué mais on y ajoute une perfusion I.V. d'Amphotéricine B en commençant par 5 mgs le 1er jour ; 8 mgs le 2ème jour puis 10 mgs/jour pendant 5 jours, pour terminer (l'apyrexie étant totalement obtenue au bout de ces 7 jours) par 4 perfusions de 10 mgs à raison d'une tous les 2 jours. Ces perfusions seront assez mal supportées donnant lieu à des petits chocs pour lesquels l'enfant sera mis au Phénergan et

au Cortancyl ; par contre il n'y aura pas de perturbations des urées sanguine et urinaire.

Sous Amphotéricine B.

- l'hémoculture est, dès le lendemain, négative et le demeurera.
- les hémogrammes reviennent à la normale 10 jours après le début du traitement.
- dans les urines :

  l'albumine disparaît en 4 jours.
  le Candida en 6 jours.
  l'hématurie en 1 semaine.
  et 10 jours après le début du traitement il n'existe plus de la pyurie que quelques leucocytes altérés.

Le 17.2.1961 l'enfant sort en excellent état. De tous les examens, seule la sédimentation est encore accélérée ; cette élévation est mise sur le compte des petits chocs thermiques survenant lors des perfusions d'Amphotéricine.

- En conclusion il s'agit ici d'une septicémie à Candida albicans avec 7 hémocultures positives faites en peau saine, chez une petite brûlée ayant reçu corticothérapie et antibiotiques à hautes doses, sans antifungique. Septicémie débutant 7 jours après la brûlure, à porte d'entrée discutée, dont la fièvre à 41°, l'atteinte de l'état général, l'hyperleucocytose, inexpliqués devant l'amélioration des brûlures, furent les premiers signes.

OBSERVATION N° 3 (26)

Enfant MAT..... Christine, née le 19 avril 1952 ; est hospitalisée le 18.1.1954 dans le service de Monsieur le Professeur Lelong, envoyée par le service de chirurgie de l'hôpital Saint-Vincent de Paul pour pyrexie inex-

pliquée chez une enfant atteinte de Maladie de Lobstein, entrée pour fracture de la diaphyse fémorale. La première fracture est survenue à l'âge de 15 mois. A 18 mois, elle a été hospitalisée à l'Hôpital Claude Bernard pour une septicémie à staphylocoques avec ostéite costale et pleurésie purulente guéries par antibiothérapie.

A l'entrée, l'examen de cette enfant de 21 mois dont la température oscille autour de 39 °, ne montre aucun signe de localisation. Plusieurs hémocultures sont négatives. La leucocytose est à 12.000 dont 81 % de polynucléaires. La crainte d'un foyer nouveau staphylococcique fait instituer le 28 janvier 1954, un traitement antibiotique. Ce traitement est suivi d'une baisse de la pyrexie et d'une diminution de la leucocytose, Mais à partir du 7 février, la température oscille à nouveau, entre 39° - 40°. Le 8 février apparaît un muguet buccal léger confirmé par le prélèvement de bouche. Il n'y a pas de candida dans les urines ni dans les selles. En raison du muguet buccal et devant l'absence de tout foyer clinique décelable, l'antibiothérapie est arrêtée le 12 février. La fièvre et le muguet persistent. L'état général s'altère. Il existe quelques adénopathies inguinales et axillaires. Pas de splénomagalie. Les F.O. sont normaux. La leucocytose remonte à 7.300, la polynucléose est à 73 %. Les hémocultures sont répétées tous les 2 jours. Le 24 février l'aspect de l'enfant est terreux ; son état s'aggrave de plus en plus ; la mimique traduit une souffrance continuelle. L'hémoculture du 19 février revient alors positive à 2 germes : staphylocoque doré, Candida albicans (ce dernier résultat ne sera connu que quinze jours plus tard).

L'antibiothérapie est alors reprise à la dose massive de 1.000.000 d'unités de Pénicilline par jour par voie veineuse pendant 10 jours, et 0,40 grs d'Erythromycine par jour pendant 20 jours. Il n'y a pas de traitement antifungique. Sous ce traitement, l'enfant semble moins souffrir ; l'aspect général s'améliore considérablement.

La température voisine aux alentours de 37° au bout de quatre jours. La leucocytose diminue. Cependant le muguet buccal existe toujours.

Le 27 février apparaît une éruption type morbilleux (l'enfant aura la rougeole en décembre 1954), durant 4 jours. La température fait quelques clochers thermiques. L'enfant est diarrhéique, refuse toute nourriture. Le candida albicans est alors retrouvé dans la bouche, les selles, les urines. Le 9 mars, malgré l'antibiothérapie massive, la leucocytose remonte à 19.800 et devant la persistance des levures dans les différents prélèvements, un traitement de 700 mgs de Mycostatine par jour pendant 1 semaine est institué. Le muguet buccal guérit rapidement. L'enfant reste apyrétique.

Le 16 mars, l'hémogramme est normal. On ne retrouve plus de Candida dans la bouche, les urines, les selles. Un nouveau contrôle fait quelques jours plus tard confirme la guérison définitive de la Mycose.

En avril 1954, l'enfant part à Forges, guérie de sa staphylococcie et de la mycose.

En conclusion : septico-pyohémie à staphylocoques sur laquelle se greffe une septico-pyohémie à Candida. Après guérison de l'affection staphylococcique et amélioration de l'état général une brève cure de Mycostatine amène la disparition de la Candidose.

OBSERVATION N° 4.

Enfant CAR..... Jacques né le 10 septembre 1956, entre dans le service de Monsieur le Professeur Lelong le 18 septembre 1956, envoyé par l'Hôpital de Bayeux pour anomalie congénitale des voies urinaires découverte le 15 septembre à l'occasion d'une cystographie pratiquée pour incontinence d'urines et urines troubles.

A l'entrée, l'enfant pèse 3.250 grs pour un poids de naissance de 3.740 grs. Il existe une cyanose importante sans souffle cardiaque audible mais bruits du coeur très vibrants. La déshydratation est modérée. Le foie déborde de 2 travers de doigt. La rate n'est pas palpable. Il existe un globe vésical remontant à l'ombilic ; il n'y a pas de masse au palper des fosses

lombaires. L'urée sanguine est à 2,40 g o/oo, le culot urinaire montre du pus avec staphylocoque, entérocoque et bacille gram négatif à la culture. L'hémogramme est subnormal pour l'âge de l'enfant : G.R. 6.000.000 avec 140 % d'HB, G.B. 10.600.

L'enfant est mis au antibiotiques : Tifomycine, puis Terramycine et Erythromycine ainsi qu'à la Mycostatine : 1 comprimé par jour (dose préventive). Le 20 septembre, l'enfant est toujours cyanosé. La fièvre est à 38° 5. Après lecture des clichés radiologiques, une cystostomie est pratiquée pour valvule congénitale de l'urètre antérieur. Le lendemain, la fièvre est aux alentours de 37°. Cinq jours plus tard, les signes de déshydratation existent toujours ; la fièvre remonte à 38°;2 petits abcès apparaissent l'un dans le dos, l'autre sur la joue : la culture du pus montre l'existence d'un staphylocoque doré et l'on ajoute au traitement 1.000.000 de Pénicilline par jour. Le 28 septembre, l'enfant étant toujours déshydraté, on décide de réhydrater par voie veineuse et l'enfant recevra alors dans la perfusion 5.000.000 de Pénicilline par jour jusqu'à sa mort, ainsi que 5 mgs d'hémisuccinate d'hydrocortisone. La Mycostatine à la dose de 1 comprimé par jour est continuée. L'enfant urine par la sonde de cystostomie et par le méat urinaire. L'urée sanguine diminue : 1,50 grs o/oo puis 0,55 grs le 2 octobre.

Le 6 octobre, apparition de nombreuses ecchymoses dans le dos et aux membres supérieurs (sans perturbation de la crase sanguine et sans lésions ecchymotiques aux points de piqûre). De plus on sent dans l'hypocondre gauche sur la ligné médiane une masse très grosse, très dure, très mobile ne semblant pas être une grosse rate mais un gros rein gauche (ce qui sera confirmé par la vérification). Dans les jours suivants, la fièvre oscille entre 38°, 38°5 ; l'enfant présente des crises convulsives. P.L. et F.O. sont normaux. Le 8 octobre, l'urée sanguine monte à 2 grs o/oo la température est à 34°5. Le lendemain, l'enfant n'a pas uriné depuis 24 heures, la langue est énorme, il est hypothermique, en état de mal convulsif, le visage est oedématié.

L'enfant décède dans l'après-midi.

Compte-rendu d'autopsie :

- Abdomen :

péritoine : issue de liquide jaune clair, sans fausses membranes.

Estomac, pylore, duodénum, intestin, appendice, normaux.

Foie : 180 grs (N 127 g). - Sa surface est lisse. Les tranches de section montrent un aspect marbré avec des zones jaunâtres de stéatose.

Vésicule : normale. Contient une bile bien colorée.

Rate : 25 grs (N 12 grs). Surface lisse. Tranches de section homogènes, sans nodules infarctoïdes. Corpuscules de Malpighi effacés.

Surrénales et pancréas, normaux.

Reins prélevés en entier avec les uretères, la vessie, l'urèthre.

- le rein gauche est gros, avec à sa surface quelques taches blanchâtres qui sont des abcès, car l'incision de ce rein donne issue à un pus abondant et crèmeux. L'uretère gauche est très dilaté. Son diamètre est de l'ordre de 10 à 12 mms.

- le rein droit est petit, avec à son pôle supérieur un petit kyste arrondi de 3 ou 4 mms de diamètre. La section de ce rein droit donne également issue à du pus.

- la vessie est rétractée du fait de la cystostomie.

- au cours des manoeuvres de libération de l'urètre, il s'est écoulé de ce dernier beaucoup de pus. L'injection de formol dans la vessie, une fois que l'appareil urinaire a été prélévé, montre une distension assez importante de l'urètre antérieur. Thorax :

pas d'épanchement pleural.

Poumons légèrement congestionnés dans leur segment postérieur.

Le coeur et les gros vaisseaux ne montrent pas de malformations cardiaque évidente, mais la dissection met en évidence une communication inter-auriculaire de 3 à 4 mms de diamètre.

Aucune autre malformation.

Cavité crânienne :

Pas de méningite suppurée méconnue.

Pas de thrombose des vaisseaux intra-crâniens.

Le cerveau présente un aspect repassé généralisé témoin d'un oedème.

Antres mastoïdiennes normales des 2 côtés.

Conclusion anatomique :

- Malformation urinaire avec hydronéphrose bilatérale.
- Communication inter-auriculaire.
- Oedème important du cerveau.

Histologie :

- glandes salivaires : pas d'inclusion cytomégalique.
- rein droit : sclérose importante étouffant tubes et glomérules : quelques formations kystiques.
- rein gauche : nombreux abcès dont quelques-uns contiennent des spores de Candida albicans.
- Foie : quelques abcès microscopiques disséminés sans germes microbiens visibles. Aux techniques électives, on voit des spores dans les abcès du foie.
- Hypophyse : structure normale.
- Poumons : congestion vasculaire. Pas d'alvéolite notable, pas d'abcès.

Conclusion histologique : Il s'agit d'une septicémie à Candida albicans.

Il s'agit donc ici d'une septicémie à muguet reconnue à l'examen histologique et sur le compte de laquelle il faut mettre les signes éruptifs et ecchymotiques, la reprise de la fièvre, l'exacerbation de la suppuration des lésions rénales.

OBSERVATION N° 5 (26)

Enfant GUE..... Christiane née le 26.11.1952. Entre dans le service de Monsieur le Professeur Lelong le 7.12.1953 pour état fébrile et toxique au 9eme jour d'une varicelle surinfectée.

A l'entrée dans le service l'enfant est déshydratée, toxique. La fièvre est à 40°. Il n'existe pas de splénomégalie. Les éléments varicelleux sont impétiginés. L'examen O.R.L. montre une otite gauche purulente avec présence de staphylocoques à la lecture. P.L., R.P. sont normales. L'hémoculture est négative. La leucocytose est à 19.000 avec 28 % de polys neutros. Les F.O. droit et gauche sont normaux. Albuminurie isolée à 3 gs o/oo. Bref on se trouve devant un tableau toxi-infectieux que ni l'otite ni la varicelle surinfectée ne semblent expliquer suffisamment.

Le traitement associe du 7 au 15 décembre : Pénicilline 1.000.000 unités/jour - Streptomycine 0,50 grs/jour, Auréomycine : 0,40 grs/jour.

L'otite guérit rapidement, mais la fièvre persiste oscillante entre 38° - 40°. L'état général s'améliore. L'albuminurie diminue. Le prélèvement de gorge montre un staphylocoque doré. Les F.O. restent normaux. La leucocytose passe à 14,000 dont 39 % de polynucléaires neutrophiles. Le 15 décembre 1953, arrêt des antibiotiques auquels succèdent rapidement une ostéomyélite bipolaire du tibia droit, une arthrite coxofémorale gauche, une reprise de l'otite bilatérale purulente, avec présence d'un staphylocoque doré

à la culture ; l'ensemble faisant porter le diagnostic de septicopyohémie à staphylocoques. Il n'existe toujours pas de splénomégalie. Deux hémocultures restent négatives. Mais la polynucléose monte à 48 % puis à 75 %. Les antibiotiques (Pénicilline - Streptomycine) sont donc repris le 22 décembre à des doses élevées. L'aspect de l'enfant s'améliore et les lésions osseuses se stabilisent.

Le 3 janvier 1954, une reprise de la fièvre est liée à une rougeole en période d'invasion. L'examen O.R.L. est normal. Deux hémocultures sont négatives. La leucocytose est à 8.300 dont 67 % des neutrophiles.

La stomatite très intense incite à pratiquer un prélèvement de bouche dans lequel de nombreuses levures sont mises en évidence. Il n'y a pas de traitement de ce muguet buccal qui est le 1er signe de la candidose. Par contre, l'exanthème venant confirmer la rougeole, l'antibiothérapie est renforcée chez cette enfant dont le diagnostic de septico-pyohémie à staphylocoque avec localisations multiples d'ostéomyélite est indiscutable.

Elle reçoit donc 0,50 gr. de Tifomycine par jour et la Pénicillinothérapie est montée à 10.000.000 d'unités par jour par voie veineuse, puis 6.000.000 par jour par voie I.M. Sous cette antibiothérapie massive, l'enfant est calme, a bon aspect, est apyrétique. Cependant la sédimentation est à 65 à la 1ère heure, le 22 janvier ; 4 jours plus tard, la fièvre remonte. Deux jours après cette réapparition de la pyrexie, des éléments purpuriques apparaissent sur les avant-bras et sur l'abdomen (sans troubles et la crase sanguine). L'enfant est geignarde. Pas de spénomégalie. Le muguet buccal d'ailleurs peu intense persiste toujours. Deux jours après l'apparition des éléments purpuriques on découvre un abcès de la fesse. Devant cette fièvre inexpliquée, ces éléments purpuriques, cet abcès, l'atteinte de l'état général, alors que l'enfant est sous antibiothérapie massive et que ses lésions d'ostéomyélite sont en voie de régression, on pense à une infection surajoutée.

La ponction de l'abcès retire un pus épais contenant des polynucléaires altérés et dans lequel la culture met en évidence des candida albicans à l'exclusion de tout autre germe.

L'examen d'urines montre l'existence de candida à la culture.

L'hémoculture est négative.

La leucocytose est à 19.800 avec 57 % de polys neutrophiles.

Devant ces résultats où seul le Candida est retrouvé, les antibiotiques sont arrêtés le 1er février 1954. L'état de l'enfant reste précaire. Le 4 février, la fièvre est à 39 °5 ; un nouveau contrôle met en évidence le Candida dans les urines, dans les selles et dans la bouche. Deux hémocultures sont négatives. La ponction de l'abcès fessier montre des polynucléaires altérés, du candida à l'examen direct et à la culture. Un traitement antifungique est alors décidé et l'enfant reçoit 8 comprimés par jour de Mycostatine à dater du 4 février. L'apyrexie est obtenue en 48 h. Au bout de 5 jours de traitement, un nouveau bilan est demandé : coproculture, culot urinaire, prélèvement de gorge, hémocultures sont négatifs. Le 12 février le pus d'abcès est stérile à la culture. Le 14 février le traitement antifungique est arrêté. Depuis 2 jours l'enfant est transformée : d'enfant craintive et geignarde, elle est devenue souriante et détendue.

Le 16.2.1954 : la leucocytose a considérablement diminuée passant de 19.800 à 9.400 ; il n'y a plus de polynucléose (24 %). - Parallèlement la V.S. est à 20 à la 1ère heure.

Par la suite, tous les prélèvements sauf une coproculture restent stériles. Sédimentation, hémogramme demeurent normaux. Quant aux lésions d'ostéomyélite, elles ne nécessitent pas d'autre traitement antibiotique et suivent la même évolution heureuse que la Candidose.

L'enfant sort le 24 mars 1954 en excellent état avec un simple appareillage d'immobilisation pour quelques mois.

En conclusion : septicopyohémie à staphylocoques guérie par une antibiothérapie massive. A son décours installation d'une septicopyohémie à candida albicans qui guérit facilement avec la Mycostatine.

OBSERVATION N° 6 (26)

Enfant GUE..... Patrick né le 24 mai 1954, entre dans le service de Monsieur le Professeur Lelong le 20.7.1954 pour diarrhée aiguë avec état fébrile.

A l'entrée dans le service, l'état général est bon, la déshydratation modérée. Il existe un muguet buccal étendu, apparu depuis 3 semaines. Les selles sont liquides. Le tympan gauche s'est ouvert spontanément. Le cri est éraillé. Le reste de l'examen est négatif.

Dans les antécédents on relève, mi-juin, des lésions de pemphigus sur la peau du thorax et de l'abdomen dont le prélèvement a montré des staphylocoques dorés et pour lequel il n'y a pas eu de traitement.

La thérapeutique instituée à l'entrée comporte : régime, antibiotiques, (Pénicilline, Streptomycine) ; applications locales de violet de gentiane en solution à 1 % sur le muguet buccal.

Au 4eme jour d'hospitalisation apparaît un ictère léger mais généralisé avec sels et pigments biliaires dans les urines. La diarrhée est toujours importante, l'enfant vomit, l'abdomen est ballonné, le poids est stationnaire, le muguet buccal persiste. L'hémogramme est normal. La bilirubinémie de type direct est à 150 mgs o/oo. A la coproculture : staphylocoques pathogènes et Candida albicans.

Les jours suivants, l'ictère s'intensifie. Il n'y a pas d'hépatomégalie ni de splénomégalie. Le muguet buccal s'étend au voile et aux piliers. Le météorisme abdominal persiste. La diarrhée et les vomissements sont abondants. Une nouvelle coproculture est positive au Candida albicans. Il existe une légère albuminurie isolée. Le cri est toujours aussi faible confirmant non seulement l'asthénie mais aussi une dissémination du Candida à la région trachéo-laryngée. La déshydratation atteint un tel degré d'intensité que l'enfant est réhydraté par voie veineuse de manière symptomatique.

Le 4 août 1954, après une réhydratation par voie veineuse de 3 jours, celle-ci doit être arrêtée pour des raisons techniques. Le poids est stationnaire par rapport au début de la perfusion. La fièvre apparaît aux environs de 38 °. Il existe une otite droite dont le pus montre à la culture un bacille gram négatif et du staphylocoque doré. A la coproculture existe un colibacille type III B4, pas de levures. Du Candida est retrouvé dans les urines, l'albuminurie est à 2 gr o/oo. Le muguet buccal s'étend à la totalité de la muqueuse. La leucocytose est à 16.600 avec polynucléose de 80 %.

Le 6 août, l'état de l'enfant est misérable, la température est à 39 °. Il est en oligurie. Quatre faits nouveaux sont à noter :

- une dyspnée vive sans signe pulmonaire ni pleural.
- une tuméfaction de la parotide droite qui est indurée.
- une hépatomégalie à bord dur, très facilement palpable, sans splénomégalie.
- une ascite dont la ponction ramène 40 mm3 de liquide citrin contenant 7 grs o/oo d'albumine, 70 % de lymphocytes, culture négative en particulier pour le Candida.

Le lendemain, la pression de la masse parotidienne fait sourdre par le canal de Sténon du pus contenant du staphylocoque et du Candida. L'enfant est mis pour la 2ème fois en perfusion veineuse et l'ascite est ponctionnée tous les 2 jours. Une nouvelle recherche de levures se révèle positive dans la bouche, les selles, les urines. Une éruption maculeuse non purpurique apparaît sur le tronc et les membres.

Dans ce tableau d'enfant polyinfecté on retrouve avec une grande fréquence et dans divers foyers du Candida. Aussi le 9 août 1954, on ajoute à l'antibiothérapie un traitement de Mycostatine 450 mgs - le 1er jour -, 300 mgs (3 jours), 150 mgs (5 jours). On y joint également une corticothérapie à la dose de 25 mgs de Cortisone. Sous ce traitement l'éruption disparaît en 3 jours, le cri devient plus vigoureux, l'ictère et le muguet disparaissent rapidement, l'ascite diminue, le foie est un peu moins dur.

La leucocytose passe de 28.400 dont 79 % de neutrophiles à 8.800 à la fin du traitement (La polynucléose persiste cependant à 86 %).

Le 18 août, la Mycostatine est arrêtée, le Candida n'est plus retrouvé dans la bouche mais il en existe encore dans les selles et dans les urines. L'antibiothérapie (Magnamycine) est continuée seule.

Deux jours après l'arrêt du traitement antifungique, tous les prélèvements sont de nouveau positifs au Candida. Le lendemain, la fièvre est à 38°5 et l'on découvre un abcès de la fesse gauche dont le pus contient des levures à l'état de pureté. Le 24 août ; l'enfant va moins bien, il boit difficilement, il vomit. Un érythème desquamatif apparaît sur le scrotum, la verge, le siège. La Magnamycine est alors arrêtée, la Mycostatine est reprise à la dose de 600 mgs par jour du 24 août au 2 septembre. Sous ce traitement, l'état buccal s'améliore ; l'érythème du siège et les éléments érythémato-squameux du tronc, des jambes et de la face qui s'étaient associés aux lésions du siège s'améliorent. Mais les prélèvements de bouche, urines, selles toujours positifs au Candida. La leucocytose et la polynucléose persistent. De plus, l'abcès, chez cet enfant hypothrepsique, se draine mal, décolle la paroi, envoie des prolongements et se surinfecte : on y retrouve le 30 août du Candida et du staphylocoque ce qui fait ajouter au traitement de l'Erythromycine puis de la Pénicilline.

Le 3 septembre, la Mycostatine est arrêtée, la Pénicilline est continuée. L'état de l'enfant s'aggrave de jour en jour. La température est irrégulière avec des clochers à 39° ou 40°. La Candida est retrouvé dans tous les prélèvements. L'état de l'abcès est inchangé. Leucocytose et polynucléose existent toujours. Le muguet buccal s'amplifie : ulcérations gingivales.

Le 7 septembre, la Pénicilline est arrêtée ; la Mycostatine est reprise à la dose de 750 mgs par jour pour un poids de 4.200 grs. Le traitement n'amène aucune amélioration et le 14 septembre, l'enfant meurt dans un état de cachexie profonde.

En conclusion il s'agit ici d'une septico-pyohémie chez un enfant dont l'état infectieux a été imputable à plusieurs germes mais où le Candida est retrouvé avec une telle fréquence que l'on peut lui attribuer une grande part des signes alarmants : ictère infectieux, cachexie profonde conduisant à la mort.

Compte-rendu d'autopsie (faite 2 h.30 après le décès).

- Thorax : Poumons d'aspect normal.

Aspect macroscopique normal du coeur et des gros vaisseaux. A l'ouverture du péricarde 10 cc environ de liquide citrin, clair, avec présence de C.A. à la culture.

- Thymus de volume normal.
- Abdomen :

A l'ouverture du péritoine, quelques cc de liquide séro-sanguinolent.

Nombreux ganglions mésentériques jaunâtres laissant s'écouler à la coupe un pus jaune clair, bien lié.

- Foie un peu augmenté de volume, de coloration normale. Aspect congestif intense à la coupe.

- Rate, pancréas, surrénales : normaux.
- Vessie, prostate, normales.
- Reins : à la coupe quelques points blanchâtres en tête d'épingle siégeant sur la corticale et qui ressemblent à de petits abcès.

- Crâne : macroscopiquement normal.

Histologie :

Ganglions lymphatiques mésentériques : le paquet ganglionnaire soumis à l'examen est presque entièrement nécrosé. Le centre des ganglions est occupé par une nécrose acidophile ne contenant que de rares débris nucléaires. Ces nodules arrondis de nécrose sont entourés par quelques cellules à noyau clair allongé ou irrégulier, se disposant parfois en palissade. Cà et là de rares cellules géantes.

Pancréas : structure normale.

Foie : congestion vasculaire avec de nombreux îlots inflammatoires. Pas de sclérose. Quelques nodules arrondis à structure épithélio-giganto-cellulaire.

Reins : plusieurs nodules arrondis dont le centre est nécrosé, dont la périphérie montre de nombreuses cellules épithéloïdes, des lymphocytes et de rares cellules géantes.

Intestin : Sous la couche glandulaire de la muqueuse on trouve des lésions nodulaires giganto-cellulaires sans qu'il y ait toutefois ulcération de la muqueuse.

- Rate : capsule et travées fibreuses normales. Pulpe blanche atrophique. Pulpe rouge congestionnée et infiltrée par un grand nombre de macrophages.

- Poumon : congestion vasculaire avec quelques îlots d'alvéolite hémorragique et oedémateuse.

- Cerveau : congestion vasculaire sans hémorragie interstitielle.

OBSERVATION N° 7 (21)

Serge L..... est né au terme de 26 semaines. Son poids de naissance est de 1.620 grs. C'est un premier enfant. La mère est bien portante. La grossesse a été normale ; des pertes vaginales ont cependant été notées comme étant assez abondantes un mois avant l'accouchement, elles ont été traitées par injections. L'accouchement a été normal. Le placenta a un aspect normal et pèse 375 grs.

L'enfant a crié desuite. Son aspect est satisfaisant. Il est systématiquement à 3 mgs de Largactil par jour, ainsi qu'à 100.000 unités de Pénicilline/ jour, oxygène 3 litres.

Au 3ème jour, aggravation brutale. L'enfant est agité, il geint. Le teint est gris. La respiration est superficielle et désordonnée. A la ponction lombaire, le liquide céphalo-rachidien est rouge cerise incoagulable. L'hémogramme montre G.R. = 3.200.000 - G.B. 34.600 avec 62 % de polynucléaires neutrophiles.

Les jours suivants, 2 éléments dominent le tableau :

L'hypotonie avec absence de réactions aux excitations, l'existence d'apnées durant 3 à 5 minutes avec lividité et cyanose associées.

Progressivement s'amorce une amélioration et au 12eme jour, l'état de l'enfant est satisfaisant.

Au 16eme jour, plusieurs crises d'hypertonie s'associent ou s'alternent avec des apnées de plus en plus fréquentes.

A la ponction lombaire le liquide céphalo-rachidien est rouille.

Traitement : Adrénoxyl, Largactil, Phénergan.

La mort survient au 18eme jour de la vie.

La culture du liquide céphalo-rachidien du 16eme jour a montré du Candida albicans considéré à tort comme une souillure. Dans la gorge la recherche de cette levure a été négative le 2ème jour, positive le 9eme et le 11eme jour de la vie.

Compte-rendu d'autopsie (faite 21 h. après la mort).

- les lésions macroscopiques sont uniquement cérébrales : L'encéphale baigne dans une assez grande quantité de liquide céphalo-rachidien couleur cognac foncé. Il existe de plus, de vieux foyers d'hémorragie méningée, rouges à centre verdâtre dont la culture est négative.

- à la coupe l'encéphale est très immature, consistant ce yaourt. Et surtout, on retrouve un semis de tâches blanchâtres arrondies ou allongées, les plus grosses atteignant 1 à 2 mms, éparses dans tout le cerveau : hémisphères, cervelet, bulbe. Dans les ventricules, ces taches réalisent des "moi-

sissures" de 3 à 4 mm3, de coloration gris-jaunâtre, faisant saillie à l'intérieur du ventricule.

- histologiquement ces granulations sont formées d'un tissu granulomateux, elles sont beaucoup plus nombreuses qu'à l'oeil nu, beaucoup étant de très petite taille ; les plus grosses ont un centre en voie de nécrose avec en périphérie quelques cellules géantes. On y retrouve des filaments mycéliens et des spores.

Il n'y a pas de Candida albicans dans les lésions broncho-pulmonaires.

Par ailleurs les autres organes sont normaux.

En conclusion, il s'agit d'une septico-pyohémie à Candida albicans, avec localisation méningo-encéphalique, chez un prématuré de petit poids, ayant présenté une hémorragie méningée ancienne. Le point de départ paraît en être un muguet digestif (prélèvement de gorge positif au 9eme jour de la vie). On pourrait discuter une contamination par la mère lors du passage (pertes vaginales importantes dans le mois précédant l'accouchement) sans que rien permette de l'affirmer.

OBSERVATION N° 8 (21)

Enfant GRIS..... Andrée âgée de 2 mois, entre dans le service de Monsieur le Professeur Joseph, le 30 avril 1955, pour état neuro-toxique très brutal.

Dans les antécédents, la prise pondérale a été un peu lente et dans les 8 jours qui ont précédé l'épisode actuel un "rhume" a guéri spontanément.

A l'entrée, le coma est profond avec hypertonie et état subconvulsif. Il existe un collapsus vasculaire. Hémogramme = G.R. : 3 070 000. G.B. : 18.400 dont 81 % de polynucléaires. L'enfant est mis en perfusion intraveineuse de neuroplégiques et d'antibiotiques. Durant les 14 jours d'hospitalisation le coma persiste identique (abolition du réflexe de déglutition et

du réflexe cornéen) ; l'hypertonie et les convulsions se précisent, s'estompent, puis s'accentuent. Il existe un discret syndrome hémorragique avec baisse du taux de prothrombine. L'hémogramme montre une leucocytose à 40.800 avec polynucléose à 62 % et présence de myélocytes. Thrombopénie à 64.000. Le liquide céphalo-rachidien est pratiquement normal. A l'examen d'urines il y a hématurie, pyurie, présence de colibacilles et de candida albicans.

La mort survient au 14eme jour d'hospitalisation le 13 mai.

Autopsie : Macroscopiquement, il n'y a pas d'altération frappante du coeur, des poumons, du foie, de la rate, des surrénales, de l'estomac, de l'intestin. Aucune thrombose n'est visible. Les reins sont irrégulièrement congestifs mais ne paraissent pas montrer d'abcès. A l'ouverture du crâne il n'y a pas d'hémorragie méningée, ni de thrombose sinusienne. Il existe une hydrocéphalie sans sténose de l'aqueduc de Sylvius et sans dilatation du 4eme ventricule. Tout le parenchyme cérébral présente une consistance " yaourt".

- Histologiquement, on retrouve la présence dans différents organes de filaments mycéliens. L'aspect moniliforme et la sporulation sont bien visibles sur les préparations colorées par la méthode de Gram ou de Hotchkiss alors qu'ils sont très difficilement discernables par les colorations habituelles.

Les filaments mycéliens et les granulomes sont trouvés en grande abondance dans l'encéphale, la protubérance, le cervelet et les reins. Il n'y a pas de prédominance péri-vasculaire nette. Dans les surrénales il existe de très petits foyers situés dans la partie la plus profonde de la corticale. Quelques spores et filaments sont visibles.

En conclusion, il s'agit ici d'une septico-pyohémie à Candida albicans, apparemment primitive avec localisations multiples. Tous les organes,

pratiquement, ont été touchés. Les localisations cérébrales et rénales sont les plus nettes et les plus abondantes.

L'anatomo-pathologie correspond ainsi avec la clinique.

OBSERVATION N° 9 (21)

Enfant MASS..... Marc 22 mois. Entre dans le service de Monsieur le Professeur Lamy le 19 juin 1955 envoyé pour coma profond secondaire à une crise convulsive généralisée.

La veille de l'hospitalisation l'enfant avait été soigné pour rhino-pharyngite et avait reçu un suppositoire de Tifomycine. Une éruption maculo-papuleuse évoquant la rougeole avait été constatée pendant quelques heures. Le lendemain, jour de l'hospitalisation, apparaît une crise convulsive généralisée suivie d'un coma profond dont l'enfant ne sortira pas et pour lequel il est hospitalisé.

A l'entrée, la fièvre est à 40° ; le coma est profond avec abolition du réflexe de déglutition et du réflexe cornéen, avec agitation incessante de la tête et des membres, sans signes de localisations. FO normal. Quelques plaques érythémateuses sont retrouvées sur le visage et derrière les oreilles.

Sur cet ensemble, le diagnostoc d'encéphalite aiguë est retenu et sa nature morbilleuse envisagée.

Le liquide céphalo-rachidien est normal. Hémogramme : 15.800 leucocytes dont 82 % de polynucléaires.

L'enfant est mis en perfusion intraveineuse, aux neuroplégiques, aux antibiotiques (4 M Pénicilline IV / jour + 0,30 g Streptomycine IM / jour + 0,10 grs de Terramycine IM / jour).

Les jours suivants, le coma persiste plus calme, la fièvre tombe. L'urée sanguine primitivement à 1 gr o/oo devient normale. La réserve alcaline passe de 30 vol à 60 vol. Par contre le nombre de leucocytes sanguins

monte à 31.000 avec polynucléose à 75 %. Le 28 juin reprise thermique avec crises convulsives. La thérapeutique neuroplégique n'amène aucune amélioration et la mort survient au 14eme jour de l'hospitalisation sans que l'enfant soit sorti de son coma.

Compte-rendu d'autopsie :

- Macroscopiquement tout est normal sinon 1 à 2 pyramides de chaque rein infarcies.

- Histologiquement les colorations de Gram et de Hotchkiss objectivent la présence de Candida albicans : en faible nombre dans le foie, les surrénales, les poumons ; en grand nombre dans les reins et le coeur ; en culture pure dans l'encéphale et la moëlle.

De plus il existe une néphrite interstitielle, une myocardite interstitielle, des micro-abcès pulmonaires centrés par des Candida albicans une stéatose hépatique avec hyperplasie des cellules de Kupfer, une atrophie thymique, une encéphalite évidente.

En conclusion, il s'agit ici d'une septico-pyohémie à Candida albicans, apparemment primitive. Tous les organes, pratiquement, ont été touchés. La culture pure de Candida albicans retrouvée dans l'encéphale et la moelle explique le tableau clinique d'encéphalite.

OBSERVATION N° 10 (17)

Une fillette de 9 ans est hospitalisée le 26 août dans le service de Monsieur le Professeur Marquézy, à l'hôpital Trousseau pour hyperthermie et coma.

Dans les antécédents il n'y a rien à signaler.

Le début de la maladie remonte au 23 août, date où la fillette séjournant en colonie de vacances, a brusquement vomi et s'est plaint de douleurs

à l'épaule gauche. En 48 heures, son état s'est aggravé : fièvre à 40° ; délire entrecoupé de phases de retour à la conscience. Le 25 août à 20 heures elle a reçu une injection de 200.000 unités de Pénicilline. Dans la matinée du 26 août, lors de son transfert en ambulance, elle prend un aspect moribond.

A l'entrée la fièvre est à 41 °. Trois éléments dominent le tableau clinique : la fillette est dans le coma avec respiration stertoreuse et faible déviation de la tête et des yeux vers la gauche ; l'état de collapsus est impressionnant : ni bruit du coeur, ni pouls, ni tension artérielle ne sont perceptibles ; enfin on note d'emblée une tuméfaction ecchymotique de la face antérieure du cou et de la région sous-claviculaire gauche. Une réanimation par perfusion de Noradrénaline est immédiatement mise en oeuvre. Elle entraîne un rétablissement progressif de la fonction cardio-vasculaire. A 22 heures, le pouls est perçu quoique incomptable, la tension artérielle est à 7-6. L'administration de Noradrénaline est arrêtée et le traitement ne comporte plus, outre les perfusions et les analeptiques, que 3 millions d'unités de Pénicilline intraveineuse, 1 gr de Streptomycine intramusculaire, 2 grs de Soludagénan intramusculaire. Les examens paracliniques pratiqués dans la journée donnent les résultats suivants : G.R. : 4.710.000 ; leucocytes : 22.000 dont 60 % de polynucléaires neutrophiles. Le liquide céphalo-rachidien est normal. Dans les urines, il n'y a ni sucre, ni albumine, ni acétone. La glycémie est normale ainsi que l'ionogramme. L'urée sanguine est à 1,24 gr o/oo. L'hémoculture est négative.

- Le lendemain 27 août, la température est à 37°4, le collapsus est définitivement réduit : le pouls est à 140, la tension artérielle à 11-6. Mais le coma persiste avec cependant conservation du réflexe cornéen et du réflexe de déglutition. Le seul signe neurologique d'accompagnement consiste en une déviation conjugée de la tête et des yeux, en bas et à gauche. Inexpliqué par un collapsus qui n'a duré que quelques heures, le coma ne l'est pas non plus par une thrombophlébite intra-cérébrale car le fond d'oeil et la coagulabilité sanguine sont normaux. L'urée sanguine est retombée à 0,40 g. Les tuméfactions inflammatoires sus-sternale et sus-claviculaire

gauches sont plus nettes que la veille, tranchant sur le reste des téguments dont l'aspect n'est plus modifié par le collapsus périphérique. Il existe sur la paroi abdominale et la face antérieure du thorax une dizaine d'éléments de purpura pétéchial apparus la veille lors de la sédation du collapsus. Le traitement : transfusion et antibiothérapie par voie veineuse (500 mgs de Terramycine, 3 millions de Pénicilline), est poursuivi.

Le 28 août la température est à 37°8. Le coma est moins profond. La tuméfaction du creux sus-claviculaire est ponctionnée : un pus couleur chocolat est ramené et les examens bactériologiques y mettent en évidence un staphylocoque doré faisant virer le milieu de Chapman. La leucocytose est retombée à 10.600 avec 72 % de polynucléaires. L'origine du coma est toujours inexpliquée.

Le 29 août, la température est à 39° ; l'enfant réagit mieux aux excitations, regarde autour d'elle, boit, perfusions et antibiothérapie massive sont poursuivies.

Le 30 août, l'état de conscience est identique. On note quelques râles sous-crépitants à la base droite et l'on découvre sur le cliché thoracique, une image anormale se profilant derrière l'extrémité antérieure de la 2eme droite. La constatation de cette image pathologique donne de la valeur à une petite opacité, de même siège, déjà visible sur le cliché thoracique du 26 août et qui n'avait pas retenu l'attention. Les deux collections : sus-sternale et sus-claviculaire gauche sont incisées dans la matinée : elles communiquent. La clavicule et l'articulation sterno-claviculaire apparaissent normales.

Du 1er au 4 septembre, malgré l'antibiothérapie I.V. augmentée à 5.000.000 d'unités de Pénicilline et 600 mgs d'Erythromycine, les transfusions et des perfusions équilibrées, les troubles de conscience s'aggravent à nouveau. Progressivement le coma devient complet, avec abolition du réflexe de déglutition et réapparition de la déviation conjuguée de la tête et des yeux. La fièvre demeure aux alentours de 38°.

Le 2 septembre, un électroencéphalogramme montre un tracé plat de bas voltage, sans signes de localisation. Le liquide céphalo-rachidien est toujours normal.

Le 4 septembre, la fièvre monte à 40° ; 20 mgs de prednisone par jour sont ajoutés au traitement.

Le 5 septembre, le pouls est imprenable, la tension artérielle varie de quart d'heure en quart d'heure. Un cocktail lytique : Prométhazine, Chlorpromazine, dolosal, est administré.

Le 6 septembre, le liquide céphalo-rachidien est clair mais contient 55 éléments : polynucléaires altérés, quelques grandes cellules mononuclées, pas de germes, culture négative.

Le 7 septembre, un collapsus irréversible met un terme à cette évolution de 17 jours.

Compte-rendu d'autopsie : (pratiquée 20 h. après le décès).

Macroscopie :

- Poumons : un abcès de volume d'une noisette, très superficiel, à la face antérieure du lobe supérieur droit ; deux petits abcès du volume d'une lentille à la base postérieure du poumon droit.

- Coeur : pas d'épanchement péricardique, un abcès myocardique sous péricardique, endocarde normal.

- Clavicule : saine.

- Reins augmentés de volume, pesant 250 grs ; leur surface est parsemée de micro-abcès juxtaposés, d'aspect miliaire, de coloration jaune. A la coupe : la corticale est littéralement infarcie de micro-abcès juxtaposés qui infiltrent également à un moindre degré la médullaire. Prélèvement de pus à la surface : staphylocoque doré. Les cavités excrétrices sont normales.

- Les capsules surrénales sont normales, sans hématone ni hémorragie à la coupe.

- Foie normal.

- Grosse rate de 420 grs en voie de décomposition.

- Système nerveux : pas de thrombose veineuse. Hémisphères cérébraux normaux. Cervelet : aspect blanchâtre de la couche moléculaire. Tronc cérébral légèrement tuméfié.

Histologie :

- Reins : le parenchyme rénal est parsemé de formations abcédées très nombreuses, disséminées, prédominant dans la région corticale. Les abcès s'accompagnent d'une nécrose du parenchyme et sont constitués par des cellules inflammatoires polymorphes. Dans presque tous on retrouve du Candida albicans soit sous forme sporulée, soit sous forme de mycélium. Les colorations habituelles ne montrent pas de staphylocoques.

- Poumons : on remarque d'une part, une alvéolite oedémateuse et macrophagique diffuse, d'autre part des formations abcédées d'âge variable. On note, en particulier, la bordure d'une vaste cavité d'abcès en voie de cicatrisation. Dans toutes ces formations, le Candida albicans n'est pas retrouvé mais il existe de nombreux staphylocoques. La plèvre viscérale est épaissie et infiltrée d'éléments inflammatoires.

- Coeur : quelques petits abcès dissocient parfois les fibres musculaires du myocarde ; on y trouve quelques spores et quelques filaments mycéliens. L'endocarde est normal. Il existe quelques lésions suppurées avec fibrose réactionnelle dans le péricarde.

- Foie : normal. Quelques spores dans les sinusoïdes.

- Surrénales : nécrose post-mortem.

- Système nerveux : l'examen histologique révèle l'existence d'un processus infiltratif et granulomateux, auquel s'associent des lésions

dégénératives neuro-ganglionnaires importantes. Indépendamment d'une infiltration péri-vasculaire assez diffuse, de type lymphoplasmocytaire et sans caractère spécifique, tous les niveaux de l'axe cérébral présentent des foyers granulomateux, plus ou moins étendus, nombreux dans les hémisphères, les noyaux gris centraux, le mésocéphale, rares dans le tronc ; ils offrent une intensité remarquable dans le cervelet, où ils n'épargnent aucune formation. Ces granulomes sont de dimensions et de formes très variables. Ils présentent fréquemment un centre nécrotique. A un stade ultérieur, apparaissent à la périphérie, en nombre limité, des cellules du type Langhans noyées dans une réaction épithélioïde. Exceptionnellement dans l'album cérébelleux et le thalamus, une désintégration plus avancée aboutit à des foyers puriformes, dépourvus d'inclusions microbiennes et entourés d'une réaction fibreuse à peine ébauchée. La plupart des granulomes renferment des filaments et des spores de Candidas Albicans. La dissémination de ces granulomes mycéliens à travers l'encéphale s'accompagne plus ou moins directement de graves lésions parenchymateuses : particulièrement intenses au niveau du cervelet.

En conclusion : chez une fillette de 9 ans, jusqu'alors en parfaite santé, s'installe au 4eme jour d'une infection staphylococique, un coma profond avec collapsus cardio-vasculaire. L'étude anatomo-pathologique objective une septico-pyohémie à Candida albicans avec localisations cérébrales particulièrement importantes.

OBSERVATION N° 11 (15)

X..... bébé de 7 mois, est hospitalisé avec le diagnostic de coqueluche. La toux est persistante depuis l'âge de 1 mois. La fièvre est apparue quinze jours avant l'admission.

A l'entrée, la radio pulmonaire montre une pneumonie du lobe moyen. Il n'y a pas de signes cardiaques, pas d'hépatomégalie, pas de splé-

nomégalie. Pendant l'hospitalisation, la courbe de température fait quelques clochers pour lesquels sont prescrits Sulfadiazine et Pénicilline. Ce traitement amène une baisse de la pyrexie mais n'a pas d'action sur les signes pulmonaires. Un mois après la date d'admission, une bronchoscopie est pratiquée sous antibiothérapie. Un muguet buccal apparaît peu après et les lésions pulmonaires deviennent bilatérales. Un mois plus tard, soit 2 mois après la date d'entrée, une hémoculture est positive au Candida albicans et l'enfant meurt en quelques jours.

A l'autopsie :

Coeur : nodules jaunâtres dans les valvules mitrales et abcès de la paroi interventriculaire. Le Candida albicans est retrouvé dans ces lésions.

Foie : nodules jaunâtres avec Candida albicans.

Poumons : le candida n'est pas mis en évidence. La cause de la pneumopathie chronique n'est pas élucidée.

En conclusion ; septicopyohémie à Candida albicans se greffant sur une pneumopathie chronique. Le 1er signe de la Candidose a été un muguet buccal apparu après la bronchoscopie.

OBSERVATION N° 12 (10)

Y. ..... garçon de 10 ans est hospitalisé pour perte de poids, anorexie, toux persistante depuis 8 mois. La fièvre est apparue deux mois avant la date d'admission et l'enfant a reçu depuis lors la dose quotidienne de 500.000 unités de Pénicilline. Malgré cette antibiothérapie prolongée il est resté subfébrile. Récemment des hémoptysies avec présence de Candida sont apparues ainsi qu'un moelena.

A l'entrée la radio pulmonaire montre des opacités hilaires. Il existe un muguet buccal important. L'enfant est mis à la Tifomycine et à

un traitement local de la stomatite. Il meurt 1 mois après la date d'admission.

A l'autopsie : le candida est retrouvé dans le myocarde, la thyroïde, les reins, les poumons où il coexiste avec des staphylocoques.

En conclusion : septico-pyohémie à candida, se greffant dans le dernier mois de la vie sur une pneumopathie vraisemblablement staphylococique.

OBSERVATION N° 13 (2)

Z....., petit noir de 3 mois est hospitalisé pour diarrhée aiguë.

Antécédents : l'enfant est né à terme. L'accouchement et le poids de naissance ont été normaux. L'enfant va très bien jusqu'à l'âge de 2 mois ; il est alors hospitalisé pendant 1 semaine pour pneumonie traitée par antibiothérapie. Pendant les 3 semaines qui font suite à cette première hospitalisation l'enfant est grognon ; il mange mal, est légèrement diarrhéique, perd 1.500 grs. Trois radios pulmonaires faites pendant cette période sont pratiquement normales ; 24 heures avant l'admission, la diarrhée devient importante.

A l'entrée : l'enfant est dénutri et déshydraté. Le poids est de 3.300 grs. Il y a polypnée, dyspnée, cyanose. La température est à 37°2. L'examen clinique est négatif : O.R.L. : négatif, appareil cardio-vasculaire : négatif. Auscultation pulmonaire, normale. Hémogramme : G.R. : 4.200.000, G.B. : 18.000 ; neutrophiles : 72 %, myélocytes : 15 % ; thrombocytes : 300.000. Il existe une albuminurie isolée à 1 g o/oo. Coproculture : présence d'un colibacille pathogène. Le traitement comporte : réhydratation par voie veineuse avec sang et plasma, corticothérapie et antibiothérapie. L'amélioration est lente ; la diarrhée persiste à 6, 8 selles aqueuses par jour. Au 8eme jour d'hospitalisation, on ajoute à la thérapeutique 1,5 mg/jour de D.O.C.A. et 3 grs de Chl Na. Au 10eme jour, la D.O.C.A. est montée à

5 mgs/jour. L'état de l'enfant est amélioré mais reste précaire. Le cri est faible. La diarrhée persiste à 8, 10 selles aqueuses par jour. Le poids est de 3.655 grs. Hémogramme : leucopénie à 3.400 dont 40 % de neutrophiles et 15 % de myélocytes ; thrombocytes 177.000. L'albuminurie isolée persiste. Au 18eme jour d'hospitalisation apparait un moelena important durant 3 jours avec thrombopénie à 9.000. La dose quotidienne de D.O.C.A. est montée à 10 mgs avec 5 à 6 grs de Cl Na et l'enfant reçoit de petites transfusions de plaquettes. Dans les urines : albuminurie, pyurie, Candida ; très nombreuses hématies. L'hémoculture est positive à E. Coli. Au 30eme jour d'hospitalisation, l'état de l'enfant est toujours critique. La diarrhée est à 20 selles aqueuses par jour. Hémogramme : leucocytose à 27.000, polynucléose à 56 %, 39 % de myélocytes, 6.000 plaquettes. Dans les urines, albuminurie, présence forte de pus, Candida. L'hémoculture est positive à E. Coli. Quatre jours plus tard, l'enfant fait une apnée prolongée et meurt.

Compte-rendu d'autopsie :

- Micro abcès rénaux à Candida.
- Micro abcès des ganglions intestinaux avec présence du Candida albicans qui est également retrouvé dans les ulcérations du petit et du gros intestin.

En conclusion : septico-pyohémie à Candida d'évolution subaiguë. Le seul examen positif durant la vie a été l'uroculture.

La stomatite, si elle a existé a été peu intense et est passée inaperçue.

OBSERVATION N° 14 (32)

Enfant DEN..... Martine, née le 28.11.1957. Est hospitalisée dans le service de Monsieur le Professeur Lelong le 16 mai 1958, envoyée par le crêche de l'Hôpital Saint-Vincent de Paul, pour retard psycho-moteur chez une ancienne prématurée de 2.590 grs, sans antécédents notables, en

particulier pas de réanimation néo-natale. L'enfant a 5 mois et demi, elle pèse 5.900 grs, mesure 65 cms, présente un retard psycho-moteur de 2 à 3 mois.

Le 29 juin, fièvre à 38°5 : otite bilatérale avec pus (contenant du staphylocoque) à la paracentèse. Le 4 juillet, après une rémission thermique, la fièvre réapparaît à 39°. Il y a une chute de poids de 175 grs en 24 heures (6.325 grs). Le 5 juillet, la fièvre est à 40°. Il existe une submatité de la base gauche avec, en scopie, une opacité diffuse du champ pulmonaire gauche. La leucocytose est à 30.400 dont 87 % de polynucléaires. Le lendemain, l'examen radioscopique montre des modifications importantes : l'opacité diffuse gauche n'est plus homogène, il existe une hyperclarté arrondie de 1 cm de diamètre dans le cul-de-sac costo-diaphragmatique et une opacité para-cardiaqueplus dense.

L'enfant est mis en perfusion. L'antibiothérapie est massive 8 millions par jour de Pénicilline par voie veineuse. Le 7 juillet la fièvre n'est plus qu'à 37°5. Une ponction pleurale retire du pus montrant à la culture du staphylocoque. La P.L. est normale. La leucocytose est à 26.000 dont 81 % de neutrophiles. Le traitement est continué aux mêmes doses. Le 9 juillet apparition d'une bulle au sommet gauche, le médiastin est refoulé à droite. Le 11 juillet, pneumothorax gauche. Le 12 juillet on ajoute au traitement la dose préventive de 1 comprimé par jour de Mycostatine. Le 13 juillet aspiration pleurale. Le 17 juillet, les chirurgiens posent un drain dans la partie antérieure du 3eme E.I.G. Le lendemain, l'enfant a un aspect fatigué ; elle est difficile à examiner, geignarde dès qu'on l'approche. Elle refuse de boire. La leucocytose n'est plus que de 17.800 G.B., dont 78 % de polynucléaires. On passe la Pénicillinothérapie à 10 millions. Le 22 juillet, après 6 jours d'apyrexie, clocher thermique à 39°5 inexpliqué. Le 23 juillet, la fièvre est à 39°, bien supportée, non expliquée par l'examen clinique et radiologique. On ajoute au traitement Erythromycine, Cathomycine, Tifomycine. La Pénicilline est augmentée à 15 millions. La leucocytose est à

26.000 avec 80 % de polynucléaires. Dans les urines : albumine, quelques hématies. Le 24 juillet, la fièvre est à 39°5, bien supportée, mais l'enfant ne boit plus rien depuis 2 jours. La P.L. est normale. Les tympans sont normaux. Le 26 juillet, l'enfant est toujours fébrile, la température est oscillante faisant des clochers à 39°5. La ponction pleurale montre pour la première fois la présence de Candida, absence de staphylocoques. Le 28 juillet, la leucocytose est à 20.000 avec polynucléose à 74 %. La dose quotidienne de Mycostatine est montée à 2 comprimés. Le 30 juillet l'enfant est apyrétique. Le 2 août, reprise de la fièvre à 37°5. Hémogramme : G.R. 3.500.000 - GB 17.550, PN : 88 %. L'enfant refuse de boire. Il n'y a pas de stomatite. Le 4 août, l'enfant est apyrétique mais elle est fatiguée. Une hématurie apparaît avec à l'examen : très nombreuses hématies, Candida, albumine à 0, g 10 o/oo. Hémogramme : G.R. 3.840.000, G.B. : 11.400, PN 80 %, plaquettes 45.000, taux de prothrombine inférieur à 15 %. La perfusion est arrêtée. Le poids est de 6.525 grs. La Pénicilline est donnée à la dose quotidienne de 4 millions par voie intramusculaire. Le 5 août la fièvre est à 38°2. En 24 heures, l'enfant perd 100 grs. Il existe un purpura au niveau de la région lombaire. Le foie qui n'était jusqu'ici que légèrement augmenté de volume et abaissé, atteint la ligne ombilicale. Les urines sont rougeâtres. Le drain pleural est retiré. L'enfant est transfusée. Le 6 août une éruption discrète apparaît sur les membres et la face = Hémogramme : G.R. 3.400.000 - G.B. 8.700, polynucléaires : 58 % - plaquettes 30.000, taux de prothrombine 20 à 25 %. Traitement : Pénicilline 4.000.000 / jour, Oléandomycine 0,30 gr/ jour, Cortancyl 10 mgs / jour, Mycostatine 2 comprimés / jour. Le 11 août, l'enfant est très fatiguée, la température est toujours oscillante. Le poids est à 5.750 grs. Hémogramme : G.R. 2.930.000 - G.B. 12.700, polynucléaires : 79 %, plaquettes 42.000, taux de prothrombine 90 %. L'hémoculture pratiquée le 7 août revient positive au Candida. Dans les urines : pus, Candida. L'enfant est mise à 8 comprimés de Mycostatine par jour. Le 13 août la fièvre est à 37°8. L'hépatomégalie est inchangée. Il existe un purpura. Le 14 août, nouvelle éruption maculo-papuleuse. Hémogramme GR 3.260.000 - GB 19.700, plaquettes 112.000,

taux de prothrombine : supérieur à 100 %. Le 16 août, l'enfant a perdu 400 grs en 48 heures ; elle ne pèse plus que 5.300 grs. La fièvre est à 37°4. Du 18 au 24 août, la température est oscillante avec de grands clochers de 37° à 39°. L'hépatomégalie régresse. Il n'y a pas de splénomégalie. Le poids reste stationnaire à 5.300 grs. La radio pulmonaire est pratiquement normale. Hémogramme : GR 3.000.000 - GB 20.000, polynucléaires : 71 %. Le 24 août, incision d'un volumineux abcès de la loge postérieure de la jambe gauche ramenant un pus abondant avec présence de candida à l'examen direct et à la culture. Le lendemain, l'enfant est apyrétique. La courbe de poids amorce une ascension. Hémogramme du 27 août : GR 3.400.000 - GB 9.700 - P.N 70 %. Du 30 août au 9 septembre, l'enfant est subfébrile avec quelques petits clochers. Le poids est stationnaire à 5.500 grs. Le 2 septembre il existe un abcès fluctuant de la face antérieur du bras droit et un abcès de la face externe de la cuisse droite. Ces abcès sont incisés et l'examen du pus montre la présence de Candida. Le 5 septembre le genou est globalement augmenté de volume. Il est chaud, rouge ; il existe une circulation collatérale, une adénopathie inguinale satellite.

. Une ponction est pratiquée et ramène un liquide blanc d'oeuf avec présence de Candida à la culture. Hémogramme GR : 3.400.000 - GB : 15.400 - PN : 75 %. Le 8 septembre ponction d'un abcès du Scarpa gauche avec présence de Candida à la culture. L'enfant devient apyrétique et va le rester pendant une semaine. La courbe de poids est ascendante. Localement les abcès et l'arthrite sont en régression. Il n'y a pas de Candida dans la bouche. A partir du 15 septembre la fièvre réapparaît. La courbe de poids est à nouveau stationnaire ou légèrement descendante autour de 6 kgs. Hémogramme du 17 septembre : GR 3.900.000 GB : 11.200, PN 45 %. L'hémoculture est négative. Dans les urines pus et candida. Le 26 septembre tuméfaction de la face interne de la cheville droite et devant cette nouvelle localisation on décide d'utiliser l'Amphotéricine B. L'enfant reçoit alors 4 millions par jour de Pénicilline par voie intramusculaire, 2 comprimés / jour de Mycostatine, 2 comprimés puis 4 / jour,

d'Amphotéricine B. Sous ce traitement la fièvre demeure légèrement oscillante jusqu'au 9 octobre ; la courbe de poids reste stationnaire. Le foie devient de consistance et de volume normaux. L'hémogramme du 2 octobre est normal. Seuls la ponction de l'arthrite et l'examen d'urines montrent cependant encore la présence de Candida le 1er octobre. Le 13 octobre l'Amphotéricine B est arrêtée, la Mycostatine est continuée à la dose de 2 millions d'unités par jour, associée à la Pénicillinothérapie : 4 millions par jour. Tous les prélèvements sont devenus négatifs. Le 28 octobre la sédimentation est à 23 à la première heure. Le 3 novembre toute thérapeutique est arrêtée. L'enfant pèse 6.300 grs. Elle est apyrétique depuis 3 semaines.

Le 22 décembre l'enfant part à Paul Parquet. Elle a 13 mois, pèse 7.500 grs, mesure 71 cms. Elle joue, rit, mais ne tient pas encore assise seule.

En conclusion, septico-pyohémie à Candida avec localisations sous-cutanées et articulaires, survenant au décours d'une staphylococcie pulmonaire.

OBSERVATION N° 15 (16)

Enfant JUL..... Dominique, né le 21 juin 1951. Entre dans le service de Monsieur le Professeur Lelong le 25 juillet 1951 pour fièvre à 38° et perte de poids.

Dans les antécédents, il n'y a rien à signaler.

A l'entrée : l'enfant pèse 3.300 grs (dernier poids 3.375 gs). Il existe une otite gauche dont la paracentèse donne issue à du pus et du sang. Dès ce jour, on note une stomatite à muguet : la langue est rouge, vernissée, dépapillée.

Le lendemain, 26 juillet, éclate un état toxique : le poids est à 2.950 grs ; il existe des signes de déshydratation : yeux excavés, fontanelle déprimée ; le teint est gris, l'enfant est asthénique, en état de torpeur, le regard fixe. Il n'existe pas de signes méningés. Le foie et la rate sont normaux. La température est à 37°9. A l'hémogramme : HB 96 % - GR 4.700.000 GB 12.800 ; PN 47 %, Eosinophiles : 4 % métamyélocytes : 1 ; lymphocytes 35 %. Monocytes 12 %, plasmocytes : 1 %. Le liquide céphalo-rachidien est normal. L'hémoculture est négative. L'enfant est réhydraté par voie veineuse pendant 2 jours et reçoit 300.000 unités de Pénicilline par jour ainsi que 0,30 g / jour de Streptomycine.

Le 28 juillet, l'enfant étant réhydraté, la streptomycine seule est continuée aux mêmes doses que précédemment. La fièvre persiste. Le 2 août, une rechute de l'état toxique nécessite la remise en place de la perfusion. On ajoute au traitement de la Méthionine et, pendant 4 jours (du 2 au 5 août), 0, 25 gr par jour d'Auréomycine.

Le 8 août, un nouvel épisode de déshydratation aiguë oblige à une 3eme réhydratation par voie veineuse. La Pénicilline est reprise à la dose de 4.000.000 par jour ; la Streptomycine est continuée.

Par la suite, l'évolution est traînante, la fièvre persiste, modérée à 38°, 38°5. Le muguet buccal s'aggrave et malgré le traitement (bicarbonate de soude, borate de soude, collutoire iodo-ioduré) finit par provoquer deux ulcérations du voile du palais. La dénutrition s'accuse de jour en jour avec anorexie, vomissements, diarrhée. L'examen bactériologique des urines est négatif. Une nouvelle hémoculture pratiquée le 24 août reste stérile. Une nouvelle ponction lombaire, le 27 août, retire un liquide normal.

Le 29 août, une antrotomie bilatérale est décidée : elle montre de chaque côté une antrite nette, avec otite et fongosités. Un traitement de 0,25 grs de Tifomycine est prescrit. La température descend à 36°8. Mais le poids tombe à 2.875 gs et l'enfant meurt le 2 septembre 1951.

En résumé, du 26 juillet au 2 septembre, l'enfant a été presque continuellement sous antibiothérapie. La fièvre, sauf dans les derniers jours, est restée continue à 38° - 38°5. L'évolution a été émaillée de trois épisodes de déshydratation aiguë ayant nécessité à chaque fois la pose d'une perfusion intraveineuse. Cette évolution a été particulièrement traînante, ne montrant jamais d'amélioration franche.

Compte-rendu d'autopsie pratiquée 10 heures après la mort :

- Abdomen :

dans le péritoine, petit épanchement séro-fibrineux de 20 cc.

foie pesant 140 grs, plutôt gros ; sa surface est lisse, rouge avec quelques zones jaunâtres ; aucun abcès visible à la coupe.

rate : 15 grs, macroscopiquement normale.

reins gros (30 grs chacun) bosselés. La capsule s'enlève facilement. La surface dénudée montre quelques petits points blancs disséminés, du volume d'une tête d'épingle. A la coupe, les deux reins renferment un grand nombre de petits nodules blancs arrondis, du volume d'une tête d'épingle, disséminés sur tout le parenchyme, mais plus nombreux dans la corticale, ces nodules sont soulignés par un petit cercle violacé, hémorragique.

uretères et vessie sont normaux.

Tube digestif : dans son tiers moyen, médio-thoracique, l'oesophage présente de nombreuses fausses membranes blanches, épaisses, recouvrant une muqueuse rouge et d'aspect congestif, sans ulcération macroscopique. Eestomac : muqueuse normale. Le pylore est normal. Intestin grêle : dans ses 2/3 supérieurs, le grêle est semé de nombreuses taches ecchymotiques, arrondies, lenticulaires, visibles à travers la séreuse péritonéale : à leur niveau, la muqueuse n'est pas ulcérée. Caecum, appendice, colon, sont normaux.

Pancréas, surrénales : normaux.

- Thorax :

Thymus, petit.

Coeur et médiastin normaux.

Poumons : congestion des bases et des zones postérieures. Sur les languettes antérieures, taches ecchymotiques lenticulaires disséminées ; à la coupe on ne trouve ni hépatisation, ni abcès visibles mécroscopiquement.

- Crâne :

Le liquide céphalo-rachidien est plus abondant que normalement. Cependant, méninges, cerveau, cervelet, protubérance et bulbe paraissent normaux. Coupés ultérieurement après formolage, ces organes ne montrent aucune lésion macroscopique. Pas de thrombose des sinus de la dure-mère.

Histologie :

- Oesophage : une coupe de la paroi eosophagienne (région thoracique), montre une muqueuse ulcérée et remplacée par des fausses membranes épaisses, remplies de filaments mycéliens et de spores de Candida albicans. Ces éléments parasitaires s'étendent jusque dans l'épaisseur de la musculeuse.

- Reins : dans la corticale, on constate, sur tous les fragments examinés, un grand nombre de granulomes inflammatoires, plus ou moins abcédés. Ces granulomes sont arrondis, à peu près tous de la même taille, groupés autour des vaisseaux. Ils sont constitués par un groupement de cellules inflammatoires (mononucléaires, polynucléaires, quelques rares éosinophiles). Parmi ces éléments, et surtout au centre des granulomes, on voit un grand nombre de filaments mycéliens et de spores de candida albicans bien mis en évidence par la coloration de Gram-Weigert.

Dans la substance médullaire, les granulomes sont également nombreux ; ils y ont des aspects variés. Tantôt, on trouve dans la lumière des tubes rénaux dilatés, des amas constitués par des cylindres, des filaments mycéliens et des spores, enveloppés d'une couronne d'hématies. Tantôt, les

lésions sont plus volumineuses, elles sont constituées par un centre clair de nécrose, dans lequel les éléments inflammatoires sont rares, alors que les éléments mycéliens sont bien apparents ; ce centre est entouré d'une couronne plus dense de cellules inflammatoires, et d'éléments mycéliens, filaments et spores ; enfin plus en dehors une réaction hémorragique sépare l'abcès du tissu sain environnant. En dehors des granulomes, glomérules et tubes contournés sont peu altérés ; il n'y a ni thrombose vasculaire, ni embolie parasitaire.

- Myocarde : macroscopiquement normal, présente cependant à l'étude histologique, de nombreux granulomes inflammatoires. Ceux-ci sont de taille variable, selon sans doute leur stade évolutif. Au début, le granulome est tout petit : autour d'un grêle filament mycélien et de quelques spores, les fibres myocardiques sont nécrosées ; elles prennent mal les colorants et quelques cellules inflammatoires s'infiltrent entre les fibres musculaires. Plus tard, le granulome est plus volumineux et ressemble à ceux du rein : nécrose centrale pauvre en éléments inflammatoires riche en filaments mycéliens, entourée d'une couche moyenne plus dense, riche en cellules inflammatoires : leucocytes, polynucléaires et mononucléaires ; enfin couronne périphérique faite d'une infiltration de globules rouges, et d'un assemblage de filaments mycéliens. Comme dans le rein, les granulomes myocardiques se situent surtout au voisinage des vaisseaux. Parfois on observe des images d'embolie parasitaire.

- Endocarde et péricarde sont indemnes.

- Dans divers muscles striés, principalement dans le diaphragme et dans le psoas, on trouve aussi de nombreux abcès microscopiques.

- Encéphale : outre, une méningité séreuse, de véritables petits granulomes inflammatoires rappellent ceux de la toxoplasmose congénitale. Ils sont disséminés dans les hémisphères cérébraux intéressant aussi bien la substance grise que la substance blanche. Certains sont au contact des méninges qui présentent alors un épaississement inflammatoire évident.

Ces granulomes sont formés au centre, d'un tissu de nécrose cellulaire, entourée d'une infiltration inflammatoire plus ou moins importante, composée surtout de mononucléaires. Parmi les éléments cellulaires se voient nettement quelques rares filaments mycéliens et des spores. Des lésions analogues s'observent dans le cervelet et la protubérance.

- A l'intérieur des capillaires enfin le processus septicémique peut être saisi par la présence d'éléments mycosiques dans la lumière même des vaisseaux. Dans le diaphragme une image est particulièrement nette : à l'intérieur d'un capillaire du conjonctif interfasciculaire, on note des filaments mycéliens, et à côté de ce même capillaire, en plein muscle, on trouve un petit granulome mycosique en formation.

- Dans les autres organes : foie, rate, surrénale, poumons, estomac, intestin, aucune lésion mycosique n'a pu être mise en évidence.

OBSERVATION N° 16 - (23) -

S.G. un jeune noir de 9 ans, entre à l'hôpital le 1er mai 1957 pour dyspnée d'effort, oedèmes des paupières, palpitations durant depuis trois mois.

Dans les antécédents, on rélève des épisodes d'arthralgies depuis 3 ans.

A l'entrée, la tension artérielle est à 9 - 6, le pouls à 120, le rythme respiratoire à 60 par minute, la fièvre élevée à 39°. Il existe un souffle systolique ainsi qu'un souffle diastolique. Le coeur est augmenté de volume. Il y a une hépatosplénomégalie. Les antistreptolysines sont à 1 400 unités. Il existe un élargissement de P.R. à l'électrocardiogramme. Le diagnostic est celui d'un rhumatisme cardiaque évolutif avec suspicion d'endocardite subaiguë. Le traitement comporte : repos au lit, digitaline, diurétiques mercuriels, 60 mgs.j. de Prednisone, 5.000.000 u de Pénicilline / jour et

2 grs / jour de Streptomycine.

Au bout de 12 jours, l'amélioration est certaine. Apyrexie.

Une semaine plus tard, la fièvre remonte à 40°. Sur le voile du palais apparaissent des pétéchies. Les veines du cou sont dilatés. L'hépatosplénomégalie s'accompagne d'ascite. L'anémie est à 3.200.000 (pas de formule sanguine). Il existe une hémorragie au fond d'oeil. Il y a albuminurie. Les hémocultures (14) pratiquées à cette date reviendront toutes positives au Candida albicans. De plus apparaissent, aux endroits de perfusion, des abcès avec Candida albicans à la culture. Le 9 juin devant le résultat des hémocultures, on met en route un traitement d'Amphotéricine B par voie veineuse : 5 mgs/j. 4 jours 7 mgs/j., 4 jours ; 10 mgs/j. 10 jours ; 12 mgs/j. 8 jours. Par la suite, l'état des veines étant défectueux, l'Amphotéricine B est administrée par voie I.M. 15 mgs/j. 7 jours ; 20 mgs/j. 43 jours. En même temps, la Prednisone est continuée à la dose de 35 mgs/jour et est progressivement diminuée. Sous ce traitement le malade devient afébrile. Les hémocultures sont négatives à partir du 10 juin (le lendemain du début du traitement antimycosique). Mais l'état cardiaque devient très mauvais et une intervention sur l'insuffisance mitrale est décidée. Elle est pratiquée le 12 août. Le malade meurt sur la table d'opération.

La vérification objective la cardiomégalie (340 grs) avec hypertrophie du myocarde et dilatation des cavités cardiaques. Elle met en évidence des lésions verruqueuses sur la valvule mitrale avec présence du Candida albicans ainsi que de granulomes au niveau de l'orifice de cette valvule.

En conclusion : septicémie à muquet se greffant sur une rechute de rhumatisme articulaire aigu, en voie de guérison. La septicémie se manifeste d'abord dans sa forme aiguë puis apparaissent bientôt des localisations sous-cutanées et cardiaques. L'amphotéricine B a négativé l'hémoculture et amené l'apyrexie ; elle n'a pu guérir les lésions verruqueuses d'endocardite.

OBSERVATION N° 17.

Enfant GAS..... Bruno, né le 14 janvier 1962 entre dans le service de Monsieur le Professeur Lelong le 30 mars 1962 pour subictère conjonctival et troubles digestifs.

Dans les antécédents, l'enfant a été hospitalisé à la clinique Baudeloque au 2eme jour de la vie pour incompatibilité foeto-maternelle RH. C'est le premier enfant atteint, d'une mère 6eme geste. La 5eme grossesse a abouti à une fausse couche de 2 mois. Les 4 premières grossesses ont été normales. L'enfant actuel est né normalement au terme de 8 mois et demi, pesant 2.200 grs. L'ictère est apparu dans les 24 premières heures. Il est généralisé, sur fond pâle. Le foie déborde de 3 cms les fausses côtes ; la rate de 2 cms. Le groupe de l'enfant est A RH + (celui de la mère A RH -). Le Combs direct est positif, la bilirubine totale est à 65 mgs o/oo dont 38 mgs d'indirecte. Une exsanguino de 250 cc est pratiquée. Au 4ème jour de la vie l'ictère disparaît. Il n'y a pas de signes neurologiques anormaux. Une légère anémie à l'âge de six semaines ne nécessite pas de transfusion et l'enfant sort en bon état le 15 mars 1962 pesant 3.600 grs pour un âge de 2 mois.

Le 30 mars 1962, date d'admission dans le service de Monsieur le Professeur Lelong pour troubles digestifs apparus depuis une semaine, le poids n'est plus que de 3.270 grs. La fontanelle est creuse. Il existe un pli cutané discret. La langue est rouge, dépapillée. Le cri est bon. La température est à 36°8. Le teint est pâle avec un discret ictère conjonctival. Les urines sont foncées, les selles décolorées. Le foie déborde de 1 travers de doigt, il est très dur et tranchant. Le pôle inférieur de la rate est palpable. L'enfant est réhydraté par voie veineuse (avec dans le flacon de perfusion 5 mgs de Soludécadron et 1 Million de Pénicilline) et est mis à la Colimycine par voie buccale. En cours de perfusion il présente des hématémèses. Le lendemain il n'y a plus de signe de déshydratation.

L'abdomen est ballonné avec une discrète circulation collatérale thoraco-abdominale. Le prélèvement de bouche montre la présence de Candida albicans. A la coproculture, présence de staphylocoques pathogènes. Le liquide céphalo-rachidien est normal. Dans les urines présence de sels et pigments biliaires. Hémogramme : G.R. 4.400.000 - GB : 10.600 avec polynucléose à 94 %. La perfusion est continuée. Le 2 avril, l'ictère conjonctival est plus intense, les urines sont plus foncées. On évoque une hépatite épidémique ou post-transfusionnelle, une malformation des voies biliaires, une septicémie. Le poids est de 3.700 grs. L'enfant est toujours apyrétique. Dans les urines : pas d'albumine, assez nombreuses cellules épithéliales, quelques hématies, très nombreuses levures à l'examen direct, type candida albicans à la culture.

Traitement : la perfusion est continuée ainsi que la Colimycine et le Soludécadron ; on y ajoute 10 millions de Pénicilline par voie veineuse, 0,10 gr de Streptomycine I.M., 0,15 gr de Tifomycine I.M. ainsi qu'un comprimé de Mycostatine per os. Le 4 avril, l'état de l'enfant s'est aggravé. Il est très geignard. L'ictère est franc, cutanéo-conjonctival, apyrétique. Les urines tachent le linge. Les selles sont très nombreuses, grumeleuses, paraissant se recolorer actuellement. L'abdomen est globuleux, avec une circulation collatérale nette, xyphoombilicale ; il est très tendu à la palpation, tympanique à la percussion. Le foie est difficile à palper, il déborde de 2 travers de doigt ; son bord inférieur est ferme, presque tranchant. Le pôle inférieur de la rate est palpable. L'examen neurologique est normal. Le cri est bon. Le muguet buccal est intense mais l'appétit est conservé. Hémogramme : GR 5 330 000 - GB 10.700 - Polynucléaires 88 % - Métamyélocytes 5 %. L'hémoculture revient positive au pneumocoque. La bilirubine est à 154 mg o/oo. Les protides sanguins à 40 gr o/oo. Cholestérol total : 1,05 gr o/oo ; cholestérol estérifié : 0,55 g o/oo rapport 0,50. Le traitement est inchangé. Le 5 avril, l'état de l'enfant devient nettement alarmant : il est hypothermique, oedématié ; le cri est plaintif, les extrémités sont animées de mouvements trémulants. L'abdomen a encore augmenté de volume, la circulation collatérale est nette ; il existe une mati-

tité déclive ; le foie donne le signe du glaçon. Les selles sont devenues sanglantes. La ponction d'ascite ramène un liquide coulant facilement ; réaction de Rivalta négative, sans germe à l'examen direct ni à la culture. En résumé, quatre éléments nouveaux sont apparus : ascite, petit foie dur, signes hémorragiques, signes nerveux. Le muquet buccal est toujours aussi intense. Pénicillinothérapie, Mycostatine et Tifomycine sont continuées ; de plus l'enfant est mis en perfusion d'Arginine glucose, reçoit 50 cc de sang, 10 mgs de Cortancyl et 100 mgs d'Extrait hépatique. Le lendemain, l'enfant est dans un état gravissime. Moelena et hématémèses s'associent. L'ictère est très intense. L'ascite a augmenté de volume et une ponction évacuatrice progressive est installée. L'abdomen est très globuleux, à peau luisante, oedématiée ; l'ombilic est complètement déplissé, entouré d'une zone bleuâtre. L'enfant décède dans l'après-midi.

Compte-rendu d'autopsie :

- Intestin, normal.

- Foie : attire immédiatement l'attention, car sa surface est parsemée de petits abcès blancs, saillants, disséminés sur les faces supérieure et inférieure, plus confluentes à la pointe du lit vésiculaire. Il pèse 120 grs, n'est pas augmenté de volume. Il est brun clair sans nodules cirrhotiques, mais cependant ferme et un peu crissant sous le couteau. La vésicule est petite contenant une bile blanche qui s'écoule normalement par des voies biliaires normales et perméables.

- Rate 15 grs. Pas d'abcès.

- Reins : 15 grs chacun. La surface et la tranche de section sont parsemées de petits abcès à la limite de la visibilité, blanchâtres, sans couronne inflammatoire ou congestive. Les micro-abcès siègent essentiellement sur la corticale mais aussi dans la médullaire.

- Surrénales, pancréas, normaux.

- Thorax : pas d'épanchement pleural. Les poumons sont sensiblement normaux ; peut-être existe-t-il quelques minuscules points blanchâtres à la surface sous-pleurale.

Coeur: normal

Oesophage et trachée : normaux à l'ouverture.

Crâne : congestion des vaisseaux corticaux. Pas de méningite Pas de lésion en foyer.

Conclusion : septicémie dont le germe est à rechercher.

Bactériologie faite sur des prélèvements de foie et rein : à l'examen direct, présence de filaments mycéliens, à la culture : Candida albicans.

En conclusion : septico-pyohémie à candida albicans avec localisations rénales et surtout hépatiques, chez un bébé de 2 mois et demi, cette infection a été concomitante avec d'autres germes : staphylocoques dorés, pneumocoques. La dissémination n'a été objectivée durant la vie que par l'élimination urinaire. La localisation hépatique particulièrement intense, mise en évidence par l'examen anatomo-pathologique est très probablement responsable de l'ictère, de l'ascite, des signes hémorragiques et nerveux qui ont entraîné la mort.

oOo

ETUDE CLINIQUE ANALYTIQUE

Nous choisirons comme plan, celui qu'il est habituel d'accepter pour toute maladie : signes généraux, signes physiques, signes fonctionnels, examens paracliniques.

SIGNES GENERAUX

ETUDE DE LA TEMPERATURE :

La fièvre est constante. Nous retrouvons son existence dans toutes les observations.

Suivant ce signe, nous classerons nos observations en trois groupes :

1er groupe : la courbe thermique a présenté un plateau : 3 observations.

Obs. n° 1. Malgré l'antibiothérapie et la corticothérapie massives l'enfant reste subfébrile. Six jours après le début du traitement, la fièvre monte progressivement pour atteindre, en 2 jours 39° - 40° où elle plafonne. Un traitement antifungique est institué. En 48 heures, l'enfant est apyrétique et le demeure.

Obs. n° 2. Au 7eme jour de la brûlure, la température s'élève brutalement à 40° - 41°. Quatre jours plus tard, 10 comprimés par jour de Mycostatine sont prescrits. Malgré ce traitement, la fièvre ne descend qu'au bout de 4 jours. Le 5eme jour, la reprise thermique à 38°8 fait ajouter à la thérapeutique des perfusions d'Amphotéricine B. L'apyrexie est alors obtenue en 7 jours. Par la suite, la température ne présente plus que quelques

élévations au moment des perfusions d'Amphotéricine.

Obs. n° 16. Le 1er mai, la température est à 37°5. Un traitement antirhumatismal amène l'apyrexie en 12 jours. Huit jours plus tard la fièvre reprend et monte à 40° où elle persiste pendant 20 jours malgré l'augmentation des doses d'antibiotiques et des corticoïdes. Le 9 juin, un traitement antifungique est institué. Le retour de la température à la normale se fait progressivement.

2eme groupe :

La fièvre a été continue, modérée à 38°, parfois même encore moins élevée : 4 observations.

Obs. n° 12. Pyrexie très modérée mais traînante pendant 3 mois, malgré l'antibiothérapie.

Obs. n° 13. Malgré une antibiothérapie variée et continue à visée surtout antidiarrhéique, l'enfant reste subfébrile à 37. - 37°5 pendant les 34 jours d'hospitalisation.

Obs. n° 15. Fièvre continue à 38° pendant 6 semaines malgré une antibiothérapie continue et associée.

Obs. n° 17. Du 30 mars au 5 avril, la température est à 36°8. Le 5 avril l'enfant devient hypothermique et meurt le lendemain.

3ème groupe : courbe thermique beaucoup plus polymorphe avec cependant, dans certaines observations (Obs. 3 - 4 - 5 - 6 - 11 - 14) un tracé oscillant net.

Obs. n° 3. Le 18 janvier, l'enfant est hospitalisé pour pyrexie oscillant autour de 39°. Le 28 janvier une antibiothérapie est prescrite et est suivie d'une baisse de la pyrexie. A partir du 7 février, la température oscille à nouveau entre 39° - 40°. Cinq jours plus tard, arrêt des antibiotiques, la fièvre persiste. Le 24 février, la Pénicilline est reprise à la dose massive de 10.000.000 u. par jour et par voie veineuse pendant 10 jours. Sous ce traitement, la température voisine aux alentours de 37° en 4 jours. A partir

du 27 février, la température fait quelques clochers thermiques. Le 9 mars, un traitement de 700 mgs par jour de Mycostatine est institué pendant une semaine. L'enfant reste alors apyrétique.

Obs. n° 4. Le 20 septembre, bien que l'enfant soit sous antibiotiques et Mycostatine, la fièvre apparaît à 38°5. Une cystostomie est pratiquée. Le lendemain, la température est aux alentours de 37°. Cinq jours plus tard, la fièvre réapparaît oscillante entre 38° - 38°5. Le 8 octobre la température est à 35°5 et l'enfant meurt en hypothermie, le lendemain.

Obs. n° 5. Le 7 décembre, date de l'hospitalisation, la fièvre est à 40°. Du 7 au 15 décembre, malgré l'antibiothérapie, elle persiste, oscillante entre 38° - 40°. Le 15 décembre, les antibiotiques sont arrêtés. Ils sont repris une semaine plus tard à des doses plus élevées. Sous ce traitement, l'enfant devient apyrétique. Le 3 janvier, reprise de la fièvre à 39°. L'antibiothérapie est alors massive. L'apyrexie est obtenue. Le 26 janvier, alors que l'enfant est toujours sous ce traitement intense, la fièvre remonte. Le 1er février, les antibiotiques sont arrêtés. La fièvre persiste toujours, oscillante. Le 4 février, elle est à 39°5 et un traitement de 8 comprimés de Mycostatine par jour est décidé. L'apyrexie est obtenue en 48 heures. Le 14 février, le traitement antifungique est arrêté. L'enfant demeure apyrétique.

Obs. n° 6. Le 20 juillet 1954, l'enfant est hospitalisé pour diarrhée aiguë avec état fébrile. Antibiotiques et réhydratation ramènent rapidement la température à la normale. Le 4 août, alors que l'enfant est toujours sous antibiothérapie, la fièvre reprend aux environs de 38°. Le 6 août, la température est à 39°. Le 9 août, un traitement de 9 jours de Mycostatine est associé aux antibiotiques et à la corticothérapie. La fièvre cède. Le 18 août, la Mycostatine est arrêtée ; trois jours après cet arrêt, la fièvre reprend à 38°5. Le 24 août, une nouvelle cure de Mycostatine ramène la température à la normale. Le 3 septembre, arrêt de l'antifungique. La fièvre devient alors irrégulière avec de grands clochers à 39° - 40°. Le 7 septembre, la Mycostatine est reprise mais n'amène aucune amélioration.

Le 14 septembre, mort de l'enfant.

Obs. n° 7. Au 16eme jour de la vie, apparition brutale de l'hyperthermie. Décès trois jours plus tard.

Obs. n° 8. L'hyperthermie est contemporaine de l'installation très brutale d'un état neuro-toxique. L'enfant meurt en 14 jours.

Obs. n° 9. La fièvre à 38° la veille de l'hospitalisation monte brutalement à 40°, accompagnée d'un coma profond. Sous perfusion d'antibiotiques et de neuroplégiques, la température voisine à 37° puis remonte. L'enfant meurt au 14eme jour d'hospitalisation.

Obs. 10. Le 25 août, 48 heures après le début de la maladie, la fièvre apparaît brutalement à 40°. Le lendemain, jour de l'hospitalisation elle est à 41°. Sous antibiothérapie massive, elle persiste oscillante entre 37°5 - 39° pendant 4 jours. Du 1er au 4 septembre, la température voisine aux alentours de 38°. Le 4 septembre, ascension thermique à 40° qui persiste malgré prednisone et cocktail lytique. Le 10 septembre l'enfant meurt.

Obs. 11. Pyrexie modérée apparue 2 semaines avant l'admission. Pendant les 2 mois d'hospitalisation, l'état subfébrile persiste émaillé de poussées thermiques.

Obs. n° 14. Le 4 juillet, la fièvre après avoir cédé à une paracentèse bilatérale remonte à 39° - 40°. A dater du 7 juillet, sous antibiothérapie massive et Mycostatine de couverture, l'enfant reste subfébrile. Le 22 juillet la température est à 39°5. Elle reste élevée et oscillante pendant 6 jours puis décrit jusqu'au 10 octobre de grands clochers thermiques entrecoupés d'apyrexie. Pendant toute cette période, l'enfant reçoit en association à l'antibiothérapie un traitement antifungique : Mycostatine, puis Mycostatine et Amphotéricine B per os. Le 10 octobre, l'apyrexie est obtenue et demeure. Le traitement antifungique est arrêté progressivement.

ETUDE DU POIDS : amaigrissement et déshydratation.

La perte de poids existe dans 11 de nos observations. Chez l'enfant de moins de 2 ans, l'amaigrissement s'accompagne souvent ou se résume parfois même à une déshydratation sévère : 6 observations.

Obs. n° 1. A la date d'hospitalisation Didier, 12 ans, a perdu 4 kgs en 20 jours. En une semaine de traitement antifungique, il prend 400 grs. A la sortie, il pèse 43 kgs : la prise de poids a été de 7 kgs pendant les 3 mois d'hospitalisation.

Obs. n° 2. Au 11eme jour de la brûlure, en pleine septicémie, Véronique 21 mois, ne pèse plus que 10 kgs avec ses pansements. Le dernier poids avant son accident, était de 10.250 grs.

Obs. n° 3. Du 27 février au 9 mars, date d'institution de la Mycostatine, Christine 21 mois, est diarrhéique, refuse toute nourriture et perd du poids.

Obs. n° 4. Le jour de l'admission, ce bébé de 8 jours ne pèse plus que 3.250 grs pour un poids de naissance de 3.750 grs. Une semaine plus tard, les signes de déshydratation obligent la pose d'une perfusion intraveineuse continue jusqu'au décès de l'enfant, soit pendant 9 jours.

Obs. n° 5. La déshydratation qui existe à la date de l'hospitalisation cède très vite à l'antibiothérapie et ne semble pas en rapport avec la mycose. Par la suite, il n'y a pas de chute notable dans la courbe de poids.

Obs. n° 6. Le 20 juillet, Patrick, 2 mois, est hospitalisé pour diarrhée aiguë. La déshydratation, à l'entrée, est modérée. Quatre jours plus tard, le poids est toujours stationnaire. Les jours suivants, la déshydratation atteint un tel degré d'intensité que l'enfant est réhydraté par voie veineuse. Le 4 août, malgré 3 jours de perfusion, il n'y a pas eu de prise de poids. Le 7 août, une nouvelle perfusion veineuse est posée et 2 jours plus tard un traitement de Mycostatine est institué jusqu'au 18 août. La courbe de poids est légèrement ascendante puis stationnaire. Le 24 août, l'enfant est remis à la Mycostatine. La prise de poids est très légère. Le 3 septembre, arrêt

de la Mycostatine, la courbe pondérale devient descendante. Le 7 septembre, la Mycostatine est reprise mais n'amène aucune amélioration. Le poids est à 4.200 g pour un âge de 3 mois et demi. Sept jours plus tard, l'enfant meurt dans un état de cachexie profonde. En résumé pas de prise de poids nette en 1 mois 1/2 d'hospitalisation. Sur cet état de dénutrition se sont greffés deux épisodes de déshydratation aiguë obligeant à chaque fois la réhydratation par voie veineuse.

Obs. n° 12. La perte de poids précède de 3 mois la mort d'un garçon de 10 ans. Elle ne semble pas imputable pendant toute cette période à la mycose.

Obs. N° 13. A la date d'admission le bébé, 3 mois, est dénutri : il a perdu 1.250 grs en 3 semaines. La déshydratation est importante, l'enfant est sec. Le poids n'est plus de 3.300 grs. Une réhydratation par voie veineuse est immédiatement commencée et dure 17 jours. Au 10eme jour d'hospitalisation, le poids est de 3.655 gs. Malgré l'antibiothérapie, la diarrhée persiste. Deux jours plus tard, la réhydratation par voie veineuse est reprise et sera continuée jusqu'au décès de l'enfant. En conclusion, déshydratation persistante pendant les 34 jours d'hospitalisation. La dénutrition a précédé de 3 semaines cet état.

Obs. n° 14. Du 6 juillet au 3 août, Martine est en perfusion d'antibiotiques. Le poids est stationnaire. Le 3 août, la perfusion est arrêtée ; l'enfant pèse 6.550 grs (dernier poids avant le début de la maladie : 6.525 le 29 juin). Le 16 août, elle ne pèse plus que 5.300 grs. Du 16 août au 15 octobre, la courbe de poids est légèrement ascendante puis stationnaire autour de 6 kgs. Pendant ces 2 mois, l'enfant reçoit en association à l'antibiothérapie, un traitement antifungique important. A partir du 15 octobre, la reprise de poids est progressive. Le 3 novembre, tout traitement est arrêté. Martine pèse 6.300 grs pour un âge de 11 mois.

Obs. n° 15. A 1 mois 4 jours, l'enfant est hospitalisé pour fièvre à 38° et chute de poids de 3.375 grs à 3.300 grs. Le lendemain, 26 juillet, nouvelle chute de poids à 2.950 grs avec déshydratation. Une perfusion veineuse est instal-

lée pendant 4 jours et jugule ce premier épisode de déshydratation. Le 2 et 8 août, deux nouvelles rechutes nécessitent à chaque fois la remise en place de la perfusion. Par la suite, la dénutrition s'accuse de jour en jour malgré l'antibiothérapie continue et la diététique attentive. Le 2 septembre, l'enfant meurt à 2 mois 9 jours au poids de 2.875 grs. En résumé, la dénutrition a été continue ; il y a eu trois épisodes de déshydratation aiguë surajoutés.

Obs. n° 17. Le 15 mars 1962, le petit Bruno pèse 3.600 grs pour un âge de 2 mois. A la date d'admission, le 30 mars 1962, le poids n'est plus que de 3.270 grs. La déshydratation est modérée. L'enfant est mis en perfusion continue. Le 6 avril 1962, date du décès, il pèse 3.925 grs.

ASTHENIE et PROSTRATION : 9 observations.

Obs. n° 1. A la date d'hospitalisation, le 25 février, au 20eme jour de la maladie, l'enfant frappe par son asthénie. Rien que quelques pas sont fatigants. Le traitement antirhumatismal amène une amélioration. Mais six jours après le début de ce traitement, l'enfant est de nouveau très fatigué. En 48 heures, de traitement antifungique, l'asthénie s'améliore ; elle disparaît en une semaine.

Obs. n° 3. Fin février, un mois après le début de l'hospitalisation, l'aspect de l'enfant devient terreux, las. L'antibiothérapie à la dose massive de 10.000.000 u. de Pénicilline par jour améliore considérablement cet aspect. Mais 3 jours plus tard, l'état de fatigue réapparaît, l'enfant refuse même de s'alimenter. A partir du 9 mars, date d'institution de la Mycostatine, l'amélioration est définitive.

Obs. n° 5. Le 28 janvier, l'enfant devient fatiguée, craintive, geignarde. Six jours après le début de la Mycostatine, elle est souriante, détendue.

Obs. n° 6. Tout au long des 2 mois de maladie, Patrick est fatigué : le cri est faible, les tétées sont difficiles. Trois cures de Mycostatine n'amènent

qu'une amélioration passagère.

Obs. n° 13. Après une pneumopathie traitée pendant 8 jours par des antibiotiques, l'enfant est fatigué, grognon. Un mois plus tard, il est à nouveau hospitalisé. L'asthénie est retrouvée au cours des 34 jours d'hospitalisation. Elle est objectivée par la faiblesse du cri et l'état léthargique.

Obs. n° 14. Du 18 juillet au 24 août, Martine est très fatiguée. Par la suite, l'amélioration est lente, entravée par l'apparition de nouvelles métastases.

Obs. 15. L'asthénie avec torpeur, regard fixe, existe dès l'hospitalisation. Elle persiste pendant les 39 jours d'évolution.

Obs. n° 16. Depuis 3 mois, S G , jeune noir de 9 ans est fatigué avec dyspnée d'effort prononcée. Cet état s'améliore sous traitement antirhumatismal mais reprend, exacerbé, 20 jours plus tard. Un traitement prolongé et intense d'Amphotéricine B n'amène que peu d'amélioration. Le malade décède sur la table d'opération.

Obs. n° 17. Le 4 avril l'enfant devient geignard, le cri reste bon puis devient rapidement plaintif.

SIGNES PHYSIQUES.

Parmi eux, deux nous ont paru intéressants : la splénomégalie, les signes cutanéo-muqueux.

La SPLENOMEGALIE : 3 observations (24).

Obs. 4 : La splénomégalie est une découverte d'autopsie. La rate pèse 25 grs chez un bébé de 29 jours (normal 12 grs). La surface est lisse. Les tranches de section sont homogènes, sans nodules infarctoïdes. Les corpuscules de Malpighi sont effacés.

Obs. 10. La splénomégalie est une découverte d'autopsie. La rate pèse 420 grs pour un âge de 9 ans alors qu'elle est en voie de décomposition.

Obs. n° 16. La splénomégalie existe dès la date d'admission, le 1er mai. Elle est nettement importante 1 mois plus tard. Par la suite, son évolution, sous traitement antifungique, n'est pas relatée.

LES SIGNES CUTANEO - MUQUEUX :

1/ Purpura : pétéchies ou ecchymoses : 6 observations.

Obs. 1. Le 25 février, date de l'admission, existent quelques pétéchies à l'épaule gauche, quelques taches purpuriques, quelques petites ecchymoses sur les membres inférieurs. Six jours après le début de l'antibiothérapie et de la corticothérapie massives, on note quelques pétéchies sur le voile du palais.

Obs. 4. Le 6 octobre, de nombreuses ecchymoses apparaissent dans le dos et sur les membres supérieurs, sans perturbation de la crase sanguine et sans lésions ecchymotiques aux points de pique.

Obs. 5. Le 28 janvier, des éléments purpuriques apparaissent sur les avant-bras et sur l'abdomen (sans trouble de la crase sanguine).

Obs. 10. Le 26 août apparaissent, lors de la sédation du collapsus, une dizaine d'éléments de purpura pétéchial répartir sur la paroi abdominale et la face antérieure du thorax.

Obs. 14. Un purpura est retrouvé à 2 reprises dans l'observation le 5 et le 13 août.

Obs. 16. Le 2 juin apparition de pétéchies sur le voile du palais.

2/ Erythèmes fugaces : 5 observations.

Obs. 1. Six jours après le début de l'antibiothérapie et de la corticothérapie massives, une éruption discrète, maculo-papuleuse apparaît sur le thorax.

Obs. 3. Le 27 février apparaît une éruption diffuse type morbilleux durant 4 jours. L'enfant aura la rougeole 10 mois plus tard.

Obs. 6. Le 7 août apparait sur le tronc et les membres une éruption maculeuse non purpurique disparaissant en 3 jours sous traitement antifungique

institué 2 jours plus tard. Dans cette observation, nous ne parlons pas des éléments erythémato-squameux de la verge, du scrotum et du siège, en rapport avec une mycose cutanée et non avec l'état septicémique.

Obs. 9. La veille de l'hospitalisation, une éruption maculo-papuleuse éphémère évoquant une rougeole est constatée pendant quelques heures. Le lendemain, on ne retrouve plus que quelques plages érythémateuses sur le visage et derrière les oreilles, persistant pendant encore 5 jours.

Obs. 14. De même que le purpura, une éruption discrète maculo-papuleuse est retrouvée à 2 reprises sur la face et les membres le 6 et le 14 août.

3/ Stomatite : 10 observations.

Obs. 2. Un muguet buccal est constaté pendant 3 jours du 23 au 26 janvier. Il disparaît sans traitement antifungique.

Obs. 3. Le 8 février apparaît un muguet buccal léger confirmé par le prélèvement de bouche. Il persiste jusqu'au 9 mars date d'institution de la Mycostatine. Sous ce traitement, il guérit rapidement.

Obs. 4. Malgré l'adjonction au traitement d'un comprimé de Mycostatine par jour depuis le 18 septembre, la langue est énorme, le jour de la mort de l'enfant le 9 octobre.

Obs. 5. Le 3 janvier, apparition d'une stomatite avec présence de Candida au prélèvement. Elle persiste jusqu'au 4 février, date d'institution de la Mycostatine. En 5 jours de traitement, le prélèvement de bouche devient négatif et le reste.

Obs. n° 6. A la date d'admission, le 20 juillet, le muguet buccal, apparu depuis 3 semaines est étendu. Il persiste malgré un traitement local, s'étendant à la totalité de la muqueuse. Le 9 août une première cure de Mycostatine le fait disparaître rapidement. Le 20 août, 2 jours après l'arrêt de la Mycostatine, le prélèvement de bouche est à nouveau positif. Le 24 août, la mycostatine est reprise, l'état buccal s'améliore mais le prélèvement de bouche est toujours positif. Le 3 septembre, arrêt de la Mycostatine.

Le muguet buccal s'amplifie. Des ulcérations gingivales apparaissent. Le 7 septembre, la Mycostatine est reprise mais n'amène aucune amélioration.

Obs. 7. Le prélèvement de bouche est négatif au 2ème jour de la vie, positif au 9eme et au IIeme jour.

Obs. 11. Le muguet buccal apparaît un mois avant la mort de l'enfant. Il n'y a pas eu de traitement antifungique.

Obs. 12. Dans le dernier mois de la vie, apparaît une stomatite sévère. Un traitement local n'amène aucune amélioration.

Obs. 15. Dès la date d'admission, le 25 juillet, la langue est rouge, vermissée, dépapillée. Pendant les 39 jours d'hospitalisation, le muguet buccal s'aggrave et malgré le traitement local, finit par provoquer deux ulcérations sur le voile du palais.

Obs. 17. Le 30 mars 62, date de l'admission, la langue est rouge, dépapillée. Le prélèvement de bouche est positif au Candida albicans. Quatre jours plus tard, il existe un muguet buccal clinique important et l'on prescrit 1 comprimé de Mycostatine par jour. L'enfant meurt 2 jours plus tard.

SIGNES FONCTIONNELS

TROUBLES DIGESTIFS : anorexie, vomissements, diarrhée : 7 observations.

Obs. n° 3. Le 27 février apparaissent la diarrhée, l'anorexie. Le muguet buccal existe depuis déjà 21 jours. Le Candida est retrouvé dans les selles et dans la bouche. En 7 jours de Mycostatine du 9 au 16 mars, les prélèvements deviennent négatifs et les troubles digestifs disparaissent.

Obs. 6. Anorexie, vomissements, diarrhée, existent dès la date d'admission, le 20 juillet. Le muguet buccal est étendu. Le candida est retrouvé dans les selles et dans la bouche. Le 9 août un traitement de Mycostatine est institué. Sous ce traitement les troubles digestifs s'améliorent mais le

candida est toujours présent dans les selles après 9 jours de Mycostatine. Le 24 août, l'enfant boit difficilement, il vomit. Une nouvelle cure de Mycostatine améliore cet état mais les prélèvements de bouche et selles sont toujours positifs au Candida. Le 3 septembre, arrêt de la Mycostatine. L'état buccal rend l'alimentation plus que difficile. Le 7 septembre, la Mycostatine est reprise mais n'amène aucune amélioration.

Obs. 12. L'anorexie existe déjà depuis 8 mois. Le muguet buccal apparaît un mois avant la mort.

Obs. 13. La stomatite, si elle a existé, a été si discrète qu'elle est passée inaperçue. L'anorexie et l'état diarrhéique remontent à 3 semaines avant la date de l'hospitalisation. La veille de celle-ci, la diarrhée est très intense et persiste pendant les 34 jours d'hospitalisation malgré l'antibiothérapie et la diététique. Le candida n'a jamais été retrouvé dans les selles.

Obs. 14. L'anorexie débute le 18 juillet et va persister pendant 1 mois, malgré l'absence de stomatite. Le 4 août, existence d'un moelena. Le 5 août, l'enfant vomit ; le ventre est dur et ballonné. Le 18 août, reprise de l'appétit, les selles sont normales ; l'enfant ne vomit plus. Il n'a jamais eu de Candida albicans ni dans les selles ni dans la bouche.

Obs. 15. Du 26 juillet au 2 septembre, long épisode digestif avec anorexie, vomissements, diarrhée, résistant à l'antibiothérapie et aux régimes. Pendant toute cette évolution, coexiste un muguet buccal.

Obs. 17. A la date d'admission, le 30 mars 1962, les troubles digestifs : vomissements, diarrhée existent depuis une semaine. La coproculture montre la présence de staphylocoques pathogènes, le prélèvement de bouche celle de candida albicans. Pendant les 7 jours d'hospitalisation, les selles sont très nombreuses, grumeleuses. Il n'y a pas d'anorexie malgré une stomatite très intense dans les derniers jours de la vie.

Enfin dans 5 observations (Obs. 2 - 4 - 5 - 7 - 11) il n'y a pas eu de troubles digestifs malgré l'existence d'un muguet buccal.

EXAMENS PARACLINIQUES

L'HEMOGRAMME : a été étudié dans 13 observations (35).

L'anémie a été retrouvée dans quelques observations (Obs. 1 - 8 - 14 - 16) mais elle est très discrète.

- Dans 10 observations la leucocytose atteint des chiffres autour de 20.000 au moment où s'installe la candidose généralisée. Dans toutes ces observations, la polynucléose est la règle.

Obs. 1. Le 25 février l'hémogramme est subnormal pour l'âge (12 ans) de l'enfant. Malgré l'antibiothérapie massive la leucocytose monte ensuite à 15.000 dont 83 % de neutrophiles puis à 18.600 avec polynucléose à 87 %. Sous traitement antifungique la leucocytose passe à 10.200 dont 86 % de polynucléaires. L'hémogramme se normalise ensuite rapidement.

Obs. 2. Le 23 janvier, la leucocytose est à 17.200 dont 83 % de polynucléaires chez une petite fille de 21 mois. Trois jours plus tard malgré l'antibiothérapie massive, la leucocytose monte à 27.000 (84 % de polynucléaires). Sous traitement antifungique, elle descend à 15.500 et la polynucléose n'est plus que 55 %. En 10 jours, l'hémogramme revient à la normale.

Obs. 3. La leucocytose qui avait diminuée sous antibiothérapie massive remonte le 9 mars à 19.800 chez une enfant de 2 ans. Sous traitement antifungique, l'hémogramme est normalisé en 7 jours.

Obs. 5. Malgré l'antibiothérapie la leucocytose remontre le 1er février à 19.800 avec une polynucléose à 57 % chez une enfant de 14 mois. Après 10 jours de Mycostatine, l'hémogramme revient à la normale.

Obs. 6. Le 24 juillet, l'hémogramme est normal. Le 4 août, la leucocytose est à 16.600 avec polynucléose à 80 % pour un âge de 2 mois. Par la suite, leucocytose et polynucléose persistent malgré trois cures de Mycostatine.

Obs. 8. A la date de l'hospitalisation, la leucocytose est à 18.400 avec polynucléose à 81 %, pour un âge de 2 mois. Malgré l'antibiothérapie, elle monte

ensuite à 40.800 dont 62 % de polynucléaires et 18 % de myélocytes.

Obs. 9. A la date de l'hospitalisation la leucocytose est à 15.800 avec polynucléose à 82 % pour un âge de 21 mois. Malgré l'antibiothérapie, elle monte à 31 000 dont 75 % de polynucléaires.

Obs. 10. A la date d'admission, en plein coma, la leucocytose est à 22.000 dont 60 % de polynucléaires chez une fillette de 3 ans. Par la suite, elle tombe à 10.000 avec polynucléose à 72 %.

Obs. 13. A la date de l'hospitalisation, la leucocytose est de 18.000 chez un bébé de 3 mois avec polynucléose à 72 % et myélocytose à 15 %. Sous antibiothérapie, l'hémogramme montre les variations suivantes : au 10eme jour d'évolution, leucopénie à 3.400 dont 40 % de polynucléaires et 29 % de myélocytes ; au 20eme jour 12.000 leucocytes ; au 25eme jour 10.300 leucocytes dont 50 % de polynucléaires et 33 % de myélocytes. Au 30eme jour d'évolution, peu avant le décès, la leucocytose est à 27.400 avec polynucléose à 56 % et myélocytose à 39 %.

Obs. 14. Le 5 juillet, la leucocytose est à 30.400 avec polynucléose à 87 % chez une petite fille de 7 mois. Sous antibiothérapie elle tombe le 17 juillet à 17.800 dont 78 % de polynucléaires. Le 22 juillet, bien que l'enfant soit toujours sous antibiothérapie la leucocytose remonte à 26.000, la polynucléose est de 80 %. Sous Mycostatine 2 comprimés puis 8 par jour l'hémogramme montre les variations suivantes : le 2 août 17 500 leucocytes, 88 % de polynucléaires ; le 5 septembre 15.100 leucocytes, 75 % de polynucléaires. Sous l'association mycostatine + Amphotéricine per os, l'hémogramme revient à la normale.

- Dans 2 observations la leucocytose a été modérée :

Obs. 15 : leucocytose à 12.800 dont 50 % de polynucléaires chez un nourrisson de 1 mois.

Obs. 17 : Le 31 mars 10 600 leucocytes avec très forte polynucléose à 94 % chez un nourrisson de 2 mois et demi. Le 4 avril 10 700. leucocytes, polynucléose à 88 %, métamyélocytose à 5 %.

- La thrombopénie existe dans quelques observations (Obs. 8 - 13 - 14) elle est particulièrement intense dans l'observation 13 où elle atteint le chiffre de 6.000 quelques jours avant le décès de l'enfant.

LA VITESSE DE SEDIMENTATION a été étudiée dans 4 observations :

Obs. 1. A la date de l'hospitalisation, le 25 février, la sédimentation est à 135 à la première heure. Sous antibiothérapie elle est encore à 106 le 4 mars alors que l'enfant est apyrétique. Le 14 mars, 2 jours après le début du traitement antifungique, le 1er chiffre est de 96 puis descend progressivement à 26 le 18 mars, 17 le 21 mars, 6 le 28 mars.

Obs. 2. A la sortie de l'enfant, après 1 mois de traitement antifungique, seule de tous les examens, la sédimentation reste perturbée : son élévation est mise sur le compte de petits chocs thermiques survenant lors des perfusions d'amphotéricine B.

Obs. 5. Le 22 janvier, alors que l'enfant est sous antibiothérapie massive et qu'elle est apyrétique, la vitesse de sédimentation est à 65 à la 1ère heure. Le 4 février, un traitement de mycostatine est institué pendant 10 jours. Le 16 février, la sédimentation n'est plus que de 20 à la 1ère heure.

Obs. 14. Sous traitement antifungique, la sédimentation est à 35-82 le 4 octobre ; elle est à 23-53 le 28 octobre ; 5 jours plus tard, tout traitement antifungique est arrêté.

L'EXAMEN DU FOND D'OEIL a été pratiqué dans 8 observations.

Obs.1 Le 25 février : hémorragie en plaque, récente, à gauche. Malgré l'antibiothérapie, les hémorragies deviennent bi-latérales. Sous traitement antifungique, les lésions se cicatrisent en quinze jours.

Obs. 16. Le 2 juin, alors que le malade est sous traitement anti-rhumatismal, apparition d'hémorragies aux fonds d'yeux.

Obs. 2 - 3 - 4 - 5 - 9 - 10. Les fonds d'yeux sont normaux et le demeurent.

HEMOCULTURE : Ce n'est que récemment, 1943, que pour la première fois, Candida albicans est trouvé par hémoculture (S. Wessler et H.R. Browne). (36).

Dans 6 observations (Obs. 4 - 6 - 7 - 8 - 9 - 12) il n'y a pas eu d'hémoculture pratiquée.

Dans 5 observations : obs. 5 - 10 - 13 - 15 - 17 l'hémoculture a été pratiquée mais a été négative pour Candida albicans.

Dans 6 observations, l'hémoculture a été positive.

Obs. 1 : les 7 hémocultures faites du 25 au 27 février sont négatives. Le 12 mars, les 8 hémocultures pratiquées depuis la réascension de la fièvre reviennent toutes positives au Candida albicans. Sous traitement antifungique, l'apyrexie est rapidement obtenue et l'hémoculture n'est plus positive.

Obs. 2 : Les 7 hémocultures faites les 26 - 27 - 28 janvier, 1er février, sont toutes positives au Candida bien que l'enfant reçoive 10 comprimés par jour de Mycostatine. Des perfusions d'Amphotéricine B sont ajoutées au traitement. Dès le lendamain, l'hémoculture est négative et le demeure.

Obs. 3 : Du 12 au 24 février, les hémocultures sont répétées tous les 2 jours. L'hémoculture du 19 février revient positive au staphylocoque doré et au candida albicans (ce dernier pousse plus lentement et le résultat n'est connu que quinze jours plus tard).

Obs. 11 : L'hémoculture est positive à Candida Albicans quelques jours avant la mort.

Obs. 14 : Le 5 juillet, l'hémoculture est négative. Le 7 août, elle est positive au Candida albicans bien que l'enfant soit sous Mycostatine. Par la suite les hémocultures du 18 août et du 3 octobre sont négatives.

Obs. 16 : Le 9 juin, les 14 hémocultures pratiquées depuis la réascension thermique reviennent toutes positives au Candida albicans. Leur traitement antifungique est institué le jour même. Dès le lendemain, l'hémoculture est négative et le demeure.

L'ETUDE DES URINES a été faite dans 13 observations.

Obs. 1 : Le 25 février, à l'entrée, le compte d'Addis est normal. Le 9 mars, il y a une hématurie microscopique ; le candida apparaît dans les urines trois jours plus tard. Sous traitement antifungique, le compte d'Addis revient à la normale en 3 jours ; le candida persiste encore pendant six semaines. Il y a eu une légère albuminurie et pyurie transitoires le 15 mars.

Obs. 2 : le 23 janvier, il y hématurie, albuminurie, présence de Candida. Le 1er février, la pyurie apparait. Sous traitement antifungique, l'albuminurie disparaît en 4 jours, le Candida en 6 jours, l'hématurie en 8 jours, la pyurie en 10 jours.

Obs. 3 : A partir du 27 février, le candida est retrouvé à plusieurs reprises dans les urines. Le 16 mars après un traitement de 7 jours de Mycostatine, les urines sont stériles et le demeurent.

Obs. 4 : L'examen d'urines du 18 septembre montre la présence de pus avec staphylocoque, entérocoque, bacille gram négatif à la culture mais pas de candida.

Obs. 5 : A partir du 28 janvier, le Candida est retrouvé à plusieurs reprises dans les urines. Le 9 février, après 5 jours de Mycostatine, les urines sont stériles et le demeurent.

Obs. 6 : Fin juillet, il existe une légère albuminurie isolée. Le 4 août, le candida est retrouvé dans les urines, l'albuminurie est à 2 g o./oo. Par la suite, malgré 3 cures de Mycostatine, la candidurie reste persistante.

Obs. 8 : A l'entrée existe une hématurie microscopique, bientôt associée à une pyurie et à la présence de candida albicans en grande abondance.

Obs. 10 : Le 7 septembre, 3 jours avant la mort, on découvre pour la première fois et en abondance le candida dans les urines.

Obs. 13 : Au cours des 34 jours d'hospitalisation, l'albuminurie est constante, aux alentours de 1 g o/OO. La candidurie, la pyurie l'hématurie

apparaissent au 20eme jour et persistent jusqu'à la mort.

Obs. 14 : le 23 juillet, l'examen d'urines montre la présence d'albumine, de quelques hématies. Le 4 août il existe une hématurie macroscopique avec, à l'examen (bien que l'enfant soit sous Mycostatine) : albuminurie légère, très nombreuses hématies, pus, Candida. Le 18 septembre, l'examen d'urines montre encore la présence de Candida, de pus, de nombreuses hématies. Sous Mycostatine et Amphotéricine B, le culot urinaire se normalise en 3 semaines.

Obs. 15 : examen d'urines normal.

Obs. 16 : albuminurie isolée le 2 juin.

Obs. 17 : bien que l'enfant soit sous Mycostatine (1 comprimé par jour) l'examen d'urines montre la présence de quelques hématies et de candida en grande abondance.

EN CONCLUSION : présence d'hématies dans 6 observations.
albuminurie dans 6 observations.
pyurie dans 6 observations
présence de candida dans 10 observations.
examen d'urine normal dans 1 observation.

oOo

NOM et AGE	MALADIES PRIMITIVES OU ASSOCIEE AVEC SON TRAITEMENT	S ELS	EXAMENS PARACLINIQUES				
			N.F.S.	V. S.	F.O.	Urines	Hémoculture
EN. Didier 2 ans os. 1 3)	- Maladie rhumatismale évolutive - Pénicilline 20 M/j. puis 40 M/j. - Cortancyl = 60 mgs./j.	37°5. puis n 6 jour des ar urs du Co 2 Retou 48 h. du tra mycos	A l'entrée : G.R. 3.500.000 G.B. : 7.500 P.N. : 55 % puis : G.B. : 15.000 P.N. : 83 % puis : G.B. : 18.600 P.N. : 87 % puis : G.B. : 19.000 P.N. : 87 % sous traitement antimycosique : G.B. : 10.200 P.N. : 86 % se normalise rapidement.	Très accélérée se ralentit sous traitement antimycosique.	A l'entrée hémorragie à gauche, puis hémorragies bilatérales. Se cicatrisent en 15 j. de traitement antimycosique.	A l'entrée Addis normal puis hématurie microscopique. Candida persistant 6 semaines après le début du traitement antimycosique.	A l'entrée 7 négatives. Puis après traitement par antibiotiques et Cortancyl 8 sont positives au C.A.
L. Véronique mois s. 2	- Brûlures du 2è degré touchant 50 % de la surface corporelle. - Rehydratation par voie veineuse. - S.A.T. - 5 M. de Penicilline/j. puis 20 M/j. - 1 gr. de Terramycine/j. - 25 mgs. d'Hémisuccinate d'Hydrocortisone/j.	Elevat 7è jou pour o 39° - 4 Tempéres au 11è brûlur na- Apyren- la Myc Nouvea 2 jours → Am	Le 16.1.1961 G.B. : 10.800 P.N. : 69 % Le 23.1.1961 G.B. : 17.200 P.N. : 83 % Le 26.1.1961 G.B. : 27.000 P.N. : 84 % Le 1.2.1961 G.B. : 15.500 P.N. : 55 % Normale au bout de 10 jours d'Amphotéricine B.	Reste accélérée malgré l'Amphotéricine B, ceci mis sur le compte de petits chocs thermiques lors des perfusions d'Amphotéricine B.	Normaux, et le restent.	23.1.1961 Hématies Albumine Candida 1.2.1961 Hématies Albumine Candida Pus. Sous amphotéricine disparaît alb : en 4 j. Candida en 6 j. Hématies en 8 j. pus en 10 j.	7 hémocultures positives au Candida albicans bien que faites sous Mycostatine
T. Christine mois) . 3	- Maladie de Lobstein - Septicopychémie à staphylocoques, traitée par antibiothérapie. - Muguet buccal concomitant de la staphylococcie mais sans signe de dissémination au début. - Après guérison de la staphylococcie, guérison de la candidose, qui est en fait simultanée.	Cloche tra- réagis f- antibio nu- puis pe l'antib se. Apyre Mycos	Malgré les AB le 9.3.1954 G.B. = 19800 Le 16.3.1954 après 7 jours de Mycostatine hémogramme normal.		Normaux, et le restent	Candida retrouvé à plusieurs reprises. Disparition au bout de 7 jours de Mycostatine.	1 hémoculture + au Candida (elles ont été nombreuses)
R. Jacques jours . 4	- Malformation rénale, - C.I.A. - Cystostomie et antibiotiques - Perfusion I.V. - 5 mgs. d'Hémisuccinate d'Hydrocortisone par jour. - Mycostatine préventive 1 c/j	Repri qui a cysto antibi Oscil puis 34°5	G.R. : 6.000.000 140 % H.G G.B. : 10.600	non faite	normaux	Pas de candida	Non faite
E. Christine an s. 5	- Septicopyohémie à staphylocoques secondaire à une varicelle surinfectée, réagissant bien à une antibiothérapie massive.	Repri qui a antibi Elle le 4 f Apyr 48 h. 8 c/j	Alors que la staphylococcie est guérie Le 1.2.54 : G.B. = 19.800 P.N. 57 5 Le 16.2.54 (sous Mycostatine) G.B. : 9.400 P.N. : 24 puis se normalise	22.1.1954 65 à la 1ère heure. 16.2.1954 20 à la 1ère heure. puis se normalise.	normaux et le restent.	Candida à plusieurs reprises. partiellement négatives au bout de 5 j. de Mycostatine.	négatives

NOM AGE	MALADIES PRIMITIVES OU ASSOCIEE AVEC SON TRAITEMENT	ES NNELS	EXAMENS PARACLINIQUES				
			N.F.S.	V.S.	F.O.	Urines	Hémoculture
E. Patrick mois . 6	- Etat infectieux pour lequel l'enfant reçoit de nombreux antibiotiques. - Le muguet buccal existe déjà depuis 3 semaines. - Début de tous les signes le 20.7.1954	Le 4 fièvre 38°5 Le 6. à 39° lée. tatine se- repre après gie. temen Nouve costat T° est des cl Mycos se - n	20.7.1954 normale. 4.8.54 G.B. = 16.600 P.N. = 80 % 9.8.54 G.B. : 28.400 P.N. : 79 % Sous Mycostatine Le 15.8.54 G.B. = 8 800 P.N. : 86 % Malgré la Mycostatine leucocytose et polynucléose persistent.	non faite	non faits.	fin juillet 54 albumine. 4.8.54 : Candida. 8.8.1954 Candida 18.8.1954 (sous Mycostatine) Candida 20.8.1954 Candida 26.8.1954 (sous Mycostatine) Candida.	non faite
. Serge jours s. 1 ezeloff & arrut) s. 7 (21)	- Prématurée de 1.600 grs - Hémorragie méningée - mort à 18 jours	Hype jour	non faite	non faite	non faits	pas d'examen	non faite
S. Andrée nois .5 loff et ut) 8	- Etat neuro-toxique très brutal, - Rhume 8 jours avant ayant guéri spontanément - Traitement : neuroplégiques perfusions avec AB - Mort au 14è jour d'évolution sans aucune amélioration	H l'	à l'entrée G.B. : 18.400 P.N. = 81 % G.R. : 3.070.000 puis G.B. : 40.800 P.N. = 62 % thrombopénie à 64.000.	non faite	non fait	hématies pus avec colibacilles et candida.	non faite
S. Marc mois . 6 loff rrut) 9	- Crise convulsive généralisée la veille faisant place à un coma profond à l'entrée. - Traitement : neuroplégiques perfusions AB - Mort au 14è jour d'évolution sans être sortie de son coma.	T° à ensui quelq le dé	à l'entrée G.B. : 15.800 P.N : 82 % puis G.B. : 31.000 P.N. : 75 %	non faite	normaux	non fait	non faite
e fille ns quezy) 10	- Staphylococcie avec plusieurs localisations de foyers d'ostéomyélite traitée par antibiothérapie massive, - En même temps installation brutale d'un coma dont l'enfant ne sortira pas, avec collapsus. - Décès au 17è jour d'évolution.	25 a 26.8 27.8 ents 28.8 29.8 à l'é- du leche. alent 4.9. 10.9.		non faite	normaux	le 7.9 pour la 1ère fois Candida	26.8 négative
t 7 mois lstadter) 11	- Toux depuis 6 mois - Pyrexie deux semaines avant l'admission - Traitement : sulfadiazine, Pénicilline qui font baisser la température mais n'ont pas d'action sur les signes pulmonaires.	A	non faite	non faite	non fait	non fait	+ au Candida (q.qs jours avant la mort)
n 10 ans ewitz) 12	- Depuis 8 mois : toux, perte de poids, anorexie - Traitement : Pénicilline 2 mois avant l'hospitalisation pour état subfébrile, - Dans le dernier mois: traitement local de la stomatite et tifomycine.	e - 1 ysies e te.	non faite	non faite	non fait	non fait	non faite

O. A. E	MALADIES PRIMITIVES OU ASSOCIEE AVEC SON TRAITEMENT		EXAMENS PARACLINIQUES				
		Fièvre	N.F.S.	V. S.	F. O.	Urines	Hémoculture
:it noir ıois :gler) s. 13	- A l'âge de 2 mois, pneumonie traitée par antibiotiques depuis enfant grognon, etc.. - Diarrhée 24 h. avant l'admission avec deshydratation. - Traitement : perfusions, DOCA, etc... et antibiotiques. - Mort au 34è jour d'hospitalisation.	A l'entrée 37 - 37°5	à l'entrée G.R. : 4.200.000 G.B. : 18.000 P.N. = 72 % au 10eme jour G.B. : 3.400 P.N. : 40 % au 20eme jour G.B. : 12.000 au 25eme jour G.B. : 10.300 P.N. : 50 % au 30eme jour G.B. : 27.400 P.N. : 56 %	non faite	non fait	à l'entrée albumine Candida au 20eme jour albumine hématies candida pus qui persistent jusqu'à la mort.	Au 20eme jour E. Coli Au 28eme jour E. Coli
Martine ıois 14	- Staphylococcie pleuro-pulmonaire. -Antibiothérapie massive par voie veineuse + mycostatine à dose préventive.	Du 22 juillet octobre, tem oscillante ave grands cloche des périodes rexie. Le 10 octobre rexie est obte	5 juillet G.B. = 30.400 P.N. = 87 % 23 juillet : G.B. : 26.000 P.N. : 80 % 6 août : G.B. 8.700 P.N. = 58 % plaquettes : 30.000 14 août : G.B. = 19.700 P.N. = 74 % 17 sept. : G.B. : 11.200 P.N. : 45 % 2 octobre : N.F.S. normale	4 octobre : 35 82 28 octobre 23 53	non fait	le 23 juillet albumine hématies le 4 août hématies très nombreuses albumine pus candida le 18 sept. candida pus nombreuses hématies le 13 oct. ex.normal	+ à candida le 7 août
. Domini- ıois . 15	- Otite et etat toxique - Traitement : perfusions, antibiotiques, traitement local de la stomatite, antrotomie bilatérale. - Début de l'état morbide le 25 juillet. Mort le 2 sept. sans amélioration franche.	Fièvre continu pendant toute l tion.	à l'entrée le 25 juillet : G.R. : 4.700.000 G.B. : 12.800 P.N. : 47 % métamyélocytes 1 % lymphocytes 35 % monocytes = 12 %	non faite	non fait	ex.normal le 24 août	négative le 24 août.
. G. ans earl & dransky) ıs. 16 3)	- Maladie rhumatismale évolutive - Antibiothérapie et corticothérapie - début de la septicémie à Candida le 20 mai. - Décès sur la table d'opération pour correction de l'insuffisance mitrale le 12 aout.	Fièvre à 39° à le 1er mai. Sous traitemen rhumatismal l' xie est obtenue jours. Mais une sema tard fièvre en à 40. Chute le pyrexie sous a ricine.	Anémie à 3.200.000 GR. quand la septicémie se déclare.	non faite	Hémorragies au F.O. à la phase de septicémie aiguë le 2.6.1957	2.6.1957 albuminurie	Le 9.6.1957 Les 14 hémocultures faites depuis la réascension thermique, reviennent toutes + au Candida albicans Sous Amphotéricine toutes les hémocultures sont négatives le 3.4.62 + au pneumocoque
.Bruno ıis 1/2 . 17	- Ancien prématuré de 2.200 grs. - Exsanguino pour incompatibilité foeto-maternelle. - Troubles digestifs apparus 8 jours avant l'hospitalisation avec urines foncées, selles décolorées, subictère conjonctival. - Traitement : rehydratation antibiotiques, mycostatine. - Mort au 8è jour d'hospitalisation.	Du 30 mars au la température 36°8 Le 5 avril hyp Mort le lender	31 mars G.B. : 10.600 P.N. : 94 % 4 avril G.B. : 10.700 P.N. : 88 % métamyélocytes 5 %	non faite	non fait	2.4.62 - hématies - très nombreuses levures	

FORMES CLINIQUES (35)

Ces différents symptômes se sont groupés de façon variable de sorte qu'il est possible d'individualiser différents types de candidose généralisée.

FORME TYPHOIDE : Nos observations 1, 2 et 16 répondent à ce type. Il s'agit de 2 garçons de 12 et 9 ans et d'une fille de 21 mois dont l'atteinte pathologique initiale, respectivement maladie rhumatismale et brûlures étendues, s'améliore régulièrement lorsque la température remonte brusquement s'accompagnant de frissons et s'installe en plateau autour de 40°.

Des signes cutanés apparaissent dans 2 observations sous forme d'une éruption maculo-papuleuse et de pétéchies dans une, de pétéchies dans l'autre accompagnés dans ce dernier cas d'une splénomégalie.

Les hémocultures négatives pour le muguet au début de leur histoire pathologique poussent pour candida de façon répétée lors de la remontée fébrile. Les urines, normales au début, montrent à ce moment dans 2 de ces cas, l'apparition de candida, d'hématurie et d'albumine. Dans le 3eme cas il existe une albuminurie sans candidurie. Les hémogrammes montrent l'apparition ou l'accentuation de la leucocytose et de la polynucléose. Enfin les examens du fond d'oeil montrent dans deux cas l'apparition ou l'aggravation d'hémorragies rétiniennes.

Fait très particulier, le muguet digestif tant buccal qu'intestinal n'a pu être mis en évidence dans 2 de ces cas et n'a été retrouvé qu'au moment de l'épisode pathologique initial dans le 3eme cas, mais pas lors de la septicémie à muguet.

Dès la mise en train des perfusions d'Amphotéricine, les phénomènes généraux cèdent, les hémocultures se négativent, le fond d'oeil se normalise ainsi que les hémogrammes. Dans les culots urinaires albuminurie et hématurie disparaissent rapidement, mais la candidurie est plus tenace : Dans 1 de nos cas, elle a persisté isolée pendant 6 semaines.

FORMES SUBAIGUES PROLONGEES : Obs. 12 - 13 - 15 - 17.

A l'opposé de la forme précédente il s'agit dans tous les cas, d'enfants en très mauvais état général. Dans une observation c'est un garçon de 12 ans qui, depuis plusieurs mois présente une pneumopathie traînante, mal étiquetée, entraînant anorexie et perte de poids, accompagnée d'une fièvre peu importante ne dépassant pas 38°. Dans deux autres cas il s'agit de petits nourrissons qui sont entrés dans la maladie par une infection respiratoire : rhino-bronchite, otite. Ces infections apparemment anodines au début se sont répétées entrecoupées de poussées de déshydratation et c'est progressivement que se constitue, avec un fébricule entre 37°5 et 38°, un état de cachexie progressive avec anorexie, vomissements et perte de poids.

L'examen ne montre que les signes de la maladie respiratoire primitive dont la ténacité semble pouvoir expliquer l'état morbide. Les signes cutanéo-muqueux se résument à la présence de muguet buccal modéré dans un cas, très marqué dans l'autre, sans jamais d'éruption cutanée.

Les hémogrammes sont le plus souvent normaux ; les hémocultures sont restées négatives pour Candida ; l'uroculture a été faite dans deux observations et n'a été positive qu'une fois.

L'évolution est longue : de 35 jours à plus de deux mois, et dans cette forme d'évolution subaiguë, monotone, parfois coupée d'un épisode de déshydratation, si banal au cours des infections prolongées du nourrisson, aucun fait saillant ne vient marquer, comme dans la forme précédente le moment où la moniliase généralisée vient compliquer insidieusement les choses et précipiter l'évolution fatale. Dans toutes nos observations c'est l'autopsie qui a

fait le diagnostic elle a montré des lésions diffuses à candida retrouvé suivant les observations au niveau des reins, du poumon, de la thyroïde, des ganglions intestinaux, de l'encéphale, du myocarde, du diaphragme et de nombreux muscles striés.

Il semble probable ici que la maladie première a entraîné la cachexie et que de ce fait le muguet s'est installé de façon latente méconnue des médecins, qui n'ont pas attaché l'importance qu'ils méritaient aux signes muqueux et à la candidurie ; cet état marastique au sens où l'entendait Parrot explique l'absence de fièvre élevée, de leucocytose et de polynucléose ; la longue durée de l'évolution est sans doute due aux méthodes actuelles de réanimation.

On peut rapprocher de cette forme une observation d'hépatite grave chez un enfant de deux mois et demi avec petit foie dur, ascite syndrome hémorragique qui a évolué en une quinzaine de jours vers la mort au milieu d'un tableau d'asthénie, de cachexie et d'hypothermie ; une formule sanguine montrant une polynucléose élevée, avait fait évoquer un diagnostic d'hépatite au cours d'une septicémie ; la stomatite à muguet, la candidurie n'avaient pas mis sur la voie du diagnostic d'autant qu'une hémoculture avait été positive pour le pneumocoque. L'autopsie a montré qu'il s'agissait bien d'une septicémie mais d'une septicémie à muguet avec des abcès à levure dans le foie le rein, les poumons et le cerveau.

FORMES SEPTICO-PYOHEMIQUES. Obs. 3 - 4 - 5 - 6 - 11 - 14.

Ce sont celles qui sont le plus fréquentes dans notre série (6 observations sur 17). Il s'agit d'enfants atteints d'une suppuration profonde ; suppuration pyélonéphrale, plus souvent staphylococcie pleuro-pulmonaire ou septico-pyohémie à staphylocoques. L'amélioration de ces foyers semble se faire de façon satisfaisante et si l'état général est touché, le sujet ne confine à l'athrepsie comme dans la forme précédente ; en dépit de la poursuite du traitement qui au début avait paru efficace, au bout de quelques jours ou semaines, la fièvre

apparaît de nouveau soit sous forme de clochers assez brefs séparés par des intervalles d'apyrexie, soit sous forme d'une fièvre oscillante de type continu.

L'examen ne montre pas de signe évident de reprise de la maladie initiale ; des éruptions maculeuses ou purpuriques sont souvent notées (5 fois sur nos 6 observations) ; dans certains cas apparaissent des foyers métastatiques qui vont faciliter le diagnostic de moniliase généralisée en permettant d'y retrouver le candida : pleurésie purulente, abcès sous-cutané, arthrite suppurée ; dans tous les cas l'hémogramme montre une leucocytose importante dépassant souvent 20.000 avec une forte polynucléose. Les hémocultures ne poussent que d'une façon intermittente alors même que les autopsies montrent des lésions mycosiques très diffuses. La candidurie a été recherchée dans 5 observations : elle a été retrouvée de façon répétée sauf dans un cas : fait assez particulier dans cette observation, l'autopsie a pourtant trouvé de nombreux abcès rénaux contenant des spores.

L'évolution est variable elle peut aboutir à la mort dans un tableau marastique de suppuration profonde, soit que le diagnostic n'ait pas été fait, soit que le traitement ait été insuffisant ; d'autres cas finissent par guérir, parfois même si l'enfant n'a eu qu'un traitement antifungique modeste.

FORMES ENCEPHALO-MENINGEES : Obs. 7 - 8 - 9 - 10.

Il faut leur faire une place à part puisque le 1/4 de nos observations peuvent être classées sous cette rubrique (4 sur 17). Deux fois la maladie est primitive ; dans un cas on retrouve seulement un rhume banal qui avait guéri par des soins locaux huit jours auparavant, dans l'autre l'enfant avait été fatigué la veille.

Dans les deux autres observations les antécédents sont plus riches : dans un cas il s'agit d'un prématuré de 1.600 g dont les premières heures ont été difficiles, mais à 12 jours son état est considéré comme satisfaisant et c'est donc chez un enfant apparemment en bon état qu'à 16 jours vont s'instal-

ler les signes centraux, témoins de la mycose ; quant à la dernière observation si, chez cette grande fille de 9 ans, un foyer staphylococcique est certain, il ne semble pas que les signes neurologiques graves notés 3 jours après le début de la maladie puissent être mis sur le compte du staphylocoque : à l'autopsie en effet, seules les lésions pulmonaires sont staphylococciques : les lésions encéphaliques très étendues ne sont constituées que de granulomes à muguet.

On peut donc dire que la mycose encéphalo-méningée est le plus souvent primitive et atteint des enfants en pleine santé.

Son début est toujours brutal par des signes neurologiques de haute gravité : crises convulsives généralisées, état neuro-toxique auxquels succède un coma.

A l'examen il s'agit dans toutes nos observations d'un coma profond avec un minimum de signes de localisation ; mais les atteintes du système nerveux central étaient très variées ; il est probable que certains malades pourront présenter des signes focaux très nets.

L'hyperthermie est la règle.

Au point de vue cutanéo-muqueux dans un seul cas un muguet buccal, dans un cas une éruption papulo-maculeuse, dans un autre cas un purpura pétéchial sur la paroi abdominale et la face antérieure du thorax. Dans toutes les observations, une grosse leucocytose (de 22.000 à 40.000) accompagne une polynucléose importante. La ponction lombaire a été deux fois normale ; une fois elle a montré une réaction cellulaire à 50 éléments sans présence de candida, une seule fois elle a mis en évidence à la culture, la moniliase en l'absence de pleiocytose.

L'hémoculture n'a été pratiquée que dans une seule observation, et elle a été négative.

L'uroculture a été faite chez deux malades , elle a montré chaque fois une candidurie accompagnée dans un cas de pus, d'hématies et de colibacilles.

Dans tous les cas l'autopsie montre de grosses lésions inflammatoires encéphalo-méningées à candida albicans.

Une seule foie ces lésions sont localisées à l'encéphale il s'agissait du prématuré de 1.600 g ; la maladie n'avait duré que deux jours, dans les trois autres observations la maladie a duré 15 jours pendant lesquels le coma a persisté : la vérification a montré des lésions diffuses intéressant outre l'encéphale, le rein et les surrénales dans un cas ; les poumons, les reins et le coeur dans une autre observation ; le rein, le coeur, le foie dans la dernière : ici on l'a déjà dit dans les poumons il n'y a pas de granulome à muguet mais uniquement des lésions staphylococciques.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic de candidose généralisée se pose donc dans des conditions de difficulté très variable.

Facile dans les formes typhoïdes où l'installation de la complication mycosique se fait d'une façon franche et bruyante et où les hémocultures poussent toujours, il est difficile dans les formes subaiguës prolongées et septico-pyohémiques, presque impossible au cours des mycoses encéphalo-méningées.

Il doit être envisagé lorsqu'une reprise de la température, une altération de l'état général, l'apparition d'un nouveau symptôme ne sont pas expliqués par l'évolution de la maladie en cours, surtout si le malade a déjà subi une ou plusieurs cures d'antibiotiques ou de corticoïdes.

La présence d'un muguet digestif est un élément d'orientation, mais il manque 7 fois sur 17 observations et il existe dans bien des cas en dehors de toute mycose généralisée. C'est donc le laboratoire qui va fournir les éléments essentiels et au premier plan, l'hémoculture. C'est elle qui donne la clé du diagnostic qu'elle soit positive transitoirement comme dans les formes pseudo-pyohémiques ou de façon fréquente comme dans les formes typhoïdes. Soulignons qu'en aucun cas il ne peut s'agir d'une souillure puisqu'une peau saine ne porte jamais de candida albicans (34) : la présence de la levure dans le sang affirme donc le diagnostic. La technique de cette hémoculture ne nécessite aucune précaution spéciale : la levure pousse sur

les milieux standard, cependant si l'on veut favoriser la pousse du Candida on peut ajouter dans le ballon un peu de glucose et des antibiotiques (25) qui empêchent le développement d'un germe microbien associé, laissant ainsi la levure pousser librement ; néanmoins dans une de nos observations de forme septico-pyohémique, l'hémoculture sur milieu standard a permis la pousse simultanée d'un staphylocoque et d'une levure ; signalons également que dans 2 observations (Obs. 2 - 14) l'hémoculture a été positive pour candida alors que le malade recevait de la mycostatine.

L'uroculture peut aussi donner un argument essentiel : (7) une fois éliminée une souillure urétrale ou préputiale, l'apparition de levures dans les urines soit isolée, soit associée à une hématurie ou une pyurie, ou une albuminurie est la traduction d'un phénomène pathologique ; cette candidurie a d'autant plus de valeur dans certaines observations qu'elle a été recherchée plusieurs fois : les premiers culots ne montrent pas la présence de levures ; leur apparition coincidant avec celle de nouveaux phénomènes pathologiques mal expliqués par la maladie en cours est alors très évocatrice de la complication moniliasique.

Enfin dans un certain nombre de cas la ponction d'un foyer métastasique : pleurésie, abcès sous-cutané, arthrite, méningite peut permettre de retrouver in situ le candida et d'affirmer la diffusion.

Les examens paracliniques peuvent avoir une valeur d'appoint. L'hémogramme montre toujours, sauf dans la forme subaiguë prolongée, une leucocytose avec polunucléose, mais ces perturbations pourraient dans bien des cas être mises sur le compte d'une éventuelle complication de la maladie initiale. Il en est de même de l'apparition de signes de rétinite septique à l'examen du fond d'oeil qui peuvent s'observer au cours de nombreuses affections septicémiques : l'étiologie mycosique ne lui confère aucun caractère particulier.

Dans la forme typhoïde, le diagnostic s'est discuté chez nos malades, avant les résultats de l'hémoculture, avec une rechute de maladie de Bouillaud,

l'installation d'une maladie d'Osler ou une complication septicémique d'une brûlure étendue : tous les signes qui caractérisent la mycose à forme typhoïde : fièvre, éruption, splénomégalie, hématurie, anomalie du fond d'oeil, peuvent se voir dans ces cas mais leur apparition ou leur exagération chez des malades convenablement traités doivent donner l'éveil et surtout si aucune couverture antimycosique n'a été prescrite faire envisager la candidose généralisée diagnostic qui sera facilement confirmé par les hémocultures.

La forme subaigue prolongée pose le diagnostic d'un état marastique ; chez un enfant qui pendant plusieurs mois ou années avait été en bonne santé, c'est essentiellement celui d'une infection latente : soit infection localisée et dans 1 de nos cas une antrotomie bilatérale a été inutilement pratiquée, soit infection généralisée : tuberculose d'abord mais aussi réticulose que l'on a pu évoquer une fois dans les observations que nous avons relevées, ou dissémination maligne. Les signes qui dans ce tableau peuvent faire penser à une mycose sont difficiles à saisir ; le muguet buccal est fréquent et tenace et chez un enfant en très mauvais état général il doit retenir l'attention puisque c'est dans ces circonstances que les premiers cas de septicémie à muguet ont été observés ; mais tous les autres signes relevés dans les trois autres formes cliniques semblent manquer, la candidurie elle-même y semble plus rare. A notre avis, un traitement d'épreuve à dose suffisante doit être essayé devant un tel tableau sur la simple présence du muguet buccal à plus forte raison s'il s'accompagne d'une candidurie : lui seul en rétablissant la situation après l'échec des autres thérapeutiques peut faire le diagnostic.

Dans les formes septico-pyohémiques apparaissant au décours d'une suppuration pleuro-pulmonaire ou rénale, une nouvelle poussée de température est souvent délicate à interpréter, ces affections évoluant par vagues successives. La difficulté est accrue du fait que dans ces formes les hémocultures sont souvent négatives ou transitoirement positives. Il faudra attacher beaucoup d'attention à la présence d'éléments cutanés maculeux ou pétéchiaux qui ne rentrent pas dans le cadre d'une suppuration profonde, à l'apparition d'une candidurie. En dernier ressort si la clinique ne justifie pas

cette fièvre prolongée, il ne faut pas hésiter devant l'apparition de l'un de ces signes, en l'absence même d'une hémoculture positive à faire un traitement d'essai antifungique.

Le diagnostic le plus difficile reste celui des moniliases encéphalo-méningées : les antécédents sont souvent réduits au minimum : c'est seulement depuis quelques heures que l'enfant était malade ou bien il s'agissait de grands enfants en bon état général ne présentant qu'une affection de moyenne importance lorsque brusquement s'installent des signes neurologiques de haute gravité : type coma et de convulsions. Il est évident que c'est à une encéphalite virale, à une thrombophlébite cérébrale que l'on pense d'abord ou à un abcès si le laboratoire a déjà appris l'importance leucocytose avec polynucléose qui semble la règle dans ces cas. Certes la présence d'éléments cutanés doit ici encore attirer l'attention bien qu'une éruption maculo-papuleuse fasse évoquer une encéphalite virale voire morbilleuse si elle est très nette. Il faudra aussi remarquer l'absence des causes habituelles de thrombophlébite ou d'abcès du cerveau. Mais ce sont là des nuances et en dehors de la présence du candida dans le sang ou le liquide céphalo-rachidien témoin formel du diagnostic, d'une candidurie argument de présomption, le diagnostic est presque impossible. Nos 4 observations en sont la malheureuse illustration puisqu'il s'est toujours agi d'un diagnostic nécropsique.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE.

Rappelons que les premières observations de candidoses généralisées ont été des découvertes d'autopsie. L'anatomo-pathologie a ainsi précédé la mycologie et la clinique.

- Macroscopiquement les lésions ne sont pas caractéristiques. Lorsqu'elles existent elles ont à la coupe un aspect soit jaunâtre (4 de nos observations) soit blanchâtre (5 observations).

- La lésion histologique de base est le granulome renfermant, pour la plupart, des éléments mycéliens et des spores. Ces granulomes sont de forme et de dimension très variables, suivant le stade d'évolution. Ils peuvent affecter l'un des trois types : granulome abcédé suppuré - granulome subaigu à lymphocytes et plasmocytes, granulome tuberculoïde ou épithélio-giganto-cellulaire. Ils ne présentent en eux-même aucun caractère spécifique et ne peuvent être rattachés à leur étiologie par la présence concomitante des éléments mycosiques. Aucun organe ne semble pouvoir être épargné.

A côté de ces granulomes peut exister un processus réactionnel congestif ou dégénératif particulier à chaque organe et ne présentant aucun caractère spécifique : myocardite et néphrite interstitielle (Obs. 9), graves lésions parenchymateuses de l'encéphale (Obs. 10).

- C'est sur la mise en évidence du mycélium et des spores, en divers endroits de l'organisme, parfois même à l'intérieur des capillaires (Obs.15) que repose le diagnostic. Eléments mycéliens et spores peuvent passer inaperçus. Très mal colorés par l'hématéïne - éosine, ils sont discernables avec la coloration de Nissl, bien mis en évidence par la technique de Gram et présentent une affinité très élective pour l'acide périodique Schiff. (21) (28).

- En conclusion, l'examen anatomo-pathologique d'une candidose généralisée est en fait d'une grande banalité et l'étiologie de la septicémie ou septico-pyohémie n'est donnée que par la constatation dans différents organes d'éléments mycosiques.

- Douze de nos dix-sept observations se sont terminées par la mort. Dans chacun de ces cas la vérification anatomique a eu lieu. Le Candida Albicans, sous forme de spores ou de mycélium a été retrouvé :

- dans les reins : 8 observations :

Obs. 4 : le rein gauche est gros avec, à sa surface, quelques taches blanchâtres. A la coupe, ce rein donne issue à un pus abondant et crêmeux. Le rein droit est petit, donnant également issue à du pus à la section. A l'examen histologique : à droite : sclérose importante étouffant tubes et glomérules ; à gauche : nombreux abcès dont quelques-uns contiennent des spores de Candida albicans.

Obs. 8 : les reins macroscopiquement normaux montrent des micro-abcès régulièrement arrondis et entourés d'une couronne de cellules épithélioïdes. Filaments mycéliens et spores sont visibles au centre de ces abcès. Des filaments mycéliens sont également visibles, libres dans les tubes collecteurs. Ces micro-abcès siègent aussi bien dans la médullaire que dans la surrénale.

Obs. 9 : macroscopiquement, 1 à 2 pyramides de chaque rein sont infarcies. Histologiquement on y retrouve le candida albicans en grande abondance. De plus il existe une néphrite interstitielle.

Obs. 10 : les reins sont augmentés de volume, pesant 250 grs ; leur surface est parsemée de micro-abcès juxtaposés, d'aspect miliaire, de coloration jaune. Histologiquement, le parenchyme rénal est parsemé de formations abcédées, très nombreuses, prédominant dans la région corticale. Les abcès s'accompagnent d'une nécrose du parenchyme et sont constitués par des cellules inflammatoires polymorphes. Dans presque tous, on retrouve le Candida albicans soit sous forme sporulée, soit sous forme de mycélium.

Obs. 12 : Le Candida albicans est retrouvé dans les reins.

Obs. 13 : micro-abcès rénaux à Candida.

Obs. 15 : les reins sont gros (30 gr. chacun pour un âge de 2 mois 1/2) bosselés. La surface dénudée montre quelques petits points blancs disséminés, du volume d'une tête d'épingle. A la coupe, les 2 reins renferment un grand nombre de petits nodules blancs arrondis, du volume d'une tête d'épingle, disséminés sur tout le parenchyme, mais plus nombreux dans la corticale.
Histologiquement : on constate, dans la corticale, un grand nombre de granulomes inflammatoires plus ou moins abcédés. Ces granulomes sont arrondis, à peu près tous de la même taille, groupés autour des vaisseaux. Ils sont constitués par un groupement de cellules inflammatoires parmi lesquelles on voit un grand nombre de filaments mycéliens et de spores de candida albicans. Dans la substance médullaire, les granulomes sont également nombreux : ils y ont des aspects variés. Parfois on trouve dans la lumière même des tubes rénaux dilatés, des amas constitués par des cylindres, des filaments mycéliens et des spores, enveloppés d'une couronne d'hématies. En dehors des granulomes, glomérules et tubes contournés sont peu altérés ; il n'y a ni thrombose vasculaire, ni embolie parasitaire.

Obs. 17 : les reins pèsent 15 grs chacun (pour un âge de 2 mois 1/2). La surface et la tranche de section sont parsemées de petits abcès à la limite de la visibilité, blanchâtres. Les micro-abcès siègent essentiellement sur la corticale mais aussi dans la médullaire. La bactériologie faite sur des

prélèvements montre à l'examen direct, la présence de filaments mycéliens, à la culture : candida albicans.

- Dans le coeur : 6 observations.

Obs. 9 : Macroscopiquement, le coeur est normal. Histologiquement on y retrouve le candida albicans en grande abondance. De plus, il existe une myocardite interstitielle.

Obs. 10 : Macroscopiquement il n'y a pas d'épanchement péricardique ; il existe un abcès myocardique sous-péricardique ; l'endocarde est normal. Histologiquement quelques petits abcès dissocient parfois les fibres musculaires du myocarde ; on y retrouve quelques spores et quelques filaments mycéliens. L'endocarde est normal. Il existe quelques lésions suppurées avec fibrose réactionnelle dans le péricarde.

Obs. 11 : nodules jaunâtres dans les valvules mitrales et existence d'un abcès de la paroi interventriculaire. Le Candida albicans est retrouvé dans toutes ces lésions.

Obs. 12 : le Candida albicans est retrouvé dans le myocarde.

Obs. 15 : Le myocarde macroscopiquement normal, présente cependant à l'étude histologique, de nombreux granulomes. Ceux-ci sont de taille variable, selon sans doute leur stade évolutif. Presque tous contiennent des filaments mycéliens et quelques spores. Ils se situent surtout au voisinage des vaisseaux. Parfois on observe des images d'embolie parasitaire. L'endocarde et le péricarde sont indemnes.

Obs. 16 : La vérification objective la cardiomégalie (340 grs pour un âge de 9 ans) avec hypertrophie du myocarde et dilatation des cavités cardiaques. Elle met en évidence des lésions verruqueuses sur la valvule mitrale avec présence du Candida albicans ainsi que des granulomes au niveau de l'orifice de cette valvule.

- Dans le système nerveux : 5 observations.

Obs. 7 : L'encéphale baigne dans une assez grande quantité de liquide céphalo-rachidien couleur cognac foncé. A la coupe, il est très immature, consistance yaourt. Et surtout on retrouve un semis de taches blanchâtres arrondies ou allongées, les plus grosses atteignant 1 à 2 mm2, éparses dans tout le cerveau : hémisphère, cervelet, bulbe. Dans les ventricules, ces taches réalisent des "moisissures" de 3 à 4 mm3, de coloration gris-jaunâtre, faisant saillie à l'intérieur du ventricule. Histologiquement, ces granulations sont formées d'un tissu granulomateux ; elles sont beaucoup plus nombreuses qu'à l'oeil nu, beaucoup étant de très petite taille ; les plus grosses ont un centre en voie de nécrose avec en périphérie quelques cellules géantes. On y retrouve des filaments mycéliens et des spores.

Obs. 8 : Tout le parenchyme cérébral présente une consistance "yaourt". Il existe une hydrocéphalie sans sténose de l'aqueduc de Sylvius et sans dilatation du 4eme ventricule.

Histologiquement, la protubérance montre des micro-abcès siégeant apparemment au hasard, au contact ou à distance des vaisseaux. Ils sont caractérisés par une réaction inflammatoire subaiguë faite de cellules mononuclées et épithélioïdes. Quelques filaments et quelques spores sont visibles en leur centre.

Obs. 9 : L'encéphale pèse 450 grs (pour un âge de 22 mois). Il existe une encéphalite évidente histologiquement ainsi que du Candida albicans presque en culture pure.

Obs. 10 : Macroscopiquement les hémisphères cérébraux sont normaux ; il existe un aspect blanchâtre de la couche moléculaire du cervelet. Le tronc cérébral est légèrement tuméfié. L'examen histologique révèle l'existence d'un processus infiltratif et granulomateux auquel s'associent des lésions dégénératrices neuro-ganglionnaires importantes. Les granulomes sont de dimension et de forme très variables. Ils sont nombreux dans les hémis-

phères, les noyaux gris centraux, le mésocéphale, rares dans le tronc cérébral ; ils offrent une intensité remarquable dans le cervelet où ils n'épargnent aucune formation. La plupart renferment des filaments et des spores de Candida albicans.

Obs. 15 : Le liquide céphalo-rachidien est plus abondant que normalement. Mais méninges, cerveau, cervelet, protubérance et bulbe sont normaux à la coupe. Histologiquement des petits granulomes sont disséminés dans les hémisphères cérébraux intéressant aussi bien la substance grise que la substance blanche. Certains sont au contact des méninges qui présentent alors un épaississement inflammatoire évident. Ces granulomes sont formés au centre, d'un tissu de nécrose cellulaire, entourée d'une infiltration inflammatoire plus ou moins importante, composée surtout de mononucléaires. Parmi les éléments cellulaires se voient nettement quelques rares filaments mycéliens et des spores. Des lésions analogues s'observent dans le cervelet et la protubérance.

- Dans le foie : 5 observations.

Obs. 4 : le foie pèse 180 grs (pour un âge de 1 mois : normal 127 g). Sa surface est lisse. Les tranches de section montrent un aspect marbré avec des zones jaunâtres de stéatose. Quelques abcès microscopiques disséminés sont visibles avec présence, aux techniques électives de spores.

Obs. 9 : le foie macroscopiquement normal, montre histologiquement la présence de Candida albicans ainsi qu'une stéatose hépatique avec hyperplasie des cellules de Kupfer.

Obs. 10 : le foie est macroscopiquement et microscopiquement normal. Quelques spores sont retrouvés dans les sinusoïdes.

Obs. 11 : Présence de nodules jaunâtres où le candida albicans est retrouvé.

Obs. 17 : Le foie attire immédiatement l'attention car sa surface est parsemée de petits abcès blancs, saillants, disséminés sur les faces supérieure

et inférieure, plus confluents à la pointe du lit vésiculaire. Il pèse 120 g, n'est pas augmenté de volume. Il est brun clair sans nodules cirrhotiques, mais cependant ferme et un peu crissant sous le couteau. La vésicule est petite contenant une bile blanche qui s'écoule normalement par des voies biliaires normales et perméables. La bactériologie faite sur des prélèvements montre à l'examen direct des filaments mycéliens, à la culture du Candida albicans.

- Dans les poumons : 2 observations.

Obs. 9 : Micro-abcès pulmonaires centrés par des candida albicans. Une localisation endovasculaire typique née de l'endothélium est visible dans une artère pulmonaire.

Obs. 12 : A l'examen histologique le candida albicans est retrouvé dans les poumons où il coexiste avec des staphylocoques.

- Dans les ganglions intestinaux et l'appareil digestif :
  2 observations :

Obs. 13 : micro-abcès des ganglions intestinaux avec présence du Candida albicans qui est également retrouvé dans les ulcérations du petit et du gros intestin.

Obs. 15 : Dans son tiers moyen, médio-thoracique, l'oesophage présente de nombreuses fausses membranes blanches, épaisses recouvrant une muqueuse rouge et d'aspect congestif, sans ulcération macroscopique. Une coupe faite dans cette région montre à l'examen histologique une muqueuse ulcérée et remplacée par des fausses membranes épaisses, remplies de filaments mycéliens et de spores de Candida albicans. Ces éléments parasitaires s'étendent jusque dans l'épaisseur de la musculeuse.

- Dans les surrénales : 2 observations.

Obs. 8 : Macroscopiquement normales, les surrénales montrent à l'examen histologique une involution très marquée de la zone X. A ce niveau de

tout petits abcès sont visibles ; ils contiennent quelques spores et quelques filaments.

Obs. 9 : Présence de quelques candida albicans dans les surrénales.

- Dans les vaisseaux : 2 observations.

Obs. 9 : Une localisation endovasculaire typique née de l'endothélium est visible dans une artère pulmonaire.

Obs. 15 : A l'intérieur des capillaires le processus septicémique peut être saisi par la présence d'éléments mycosiques dans la lumière même des vaisseaux. Une image est particulièrement nette dans le diaphragme : à l'intérieur d'un capillaire on note des filaments mycéliens et à côté de ce même capillaires, en plein muscle, on trouve un petit granulome mycosique en formation. Des images d'embolie parasitaire sont également observées dans le myocarde.

Enfin pour terminer l'étude anatomo-pathologique de nos observations, mentionnons le cas particulier du petit GUE..... Patrick (Obs.6). Ici le candida albicans n'a été retrouvé que dans le liquide péricardique. Il faut cependant noter l'existence de granulomes abcédés dans les ganglions mésentériques, de granulomes tuberculoïdes dans le foie, les reins, l'intestin.

PRONOSTIC

L'évolution de ces mycoses généralisées est grave dans l'ensemble chez l'enfant puisque sur nos 17 observations il y a 12 morts dont le détail suivant les formes est donné dans le tableau suivant :

	Guérison	Décès	Total
Formes typhoïdes	2	1	3
Formes subaiguës prolongées	0	4	4
Formes septicopyohémiques	3	3	6
Formes encéphalo-méningées	0	4	4
Ensemble des observations	5	12	17

Cette évolution nous semble fonction de l'état de l'enfant, de l'importance de la septicémie, du traitement, en particulier de sa précocité et de sa conduite, enfin de la gravité de certaines localisations.

L'état de l'enfant au moment où s'installe la complication mycosique est un facteur dont l'importance est souligné depuis Parrot.

Toutes nos formes subaiguës chez des enfants marastiques sont morts ; 3 de nos formes septicopyohémiques également. Il s'agissait de nourrissons très jeunes, de quelques semaines, et d'un enfant de 7 mois qui présentait une pneumopathie chronique depuis la naissance, alors que celles qui

ont guéri étaient âgées de 8 mois, 1 an et 21 mois, et en meilleur état général.

La diffusion sanguine de la levure se fait sûrement de façon très variable. Il est des cas où elle doit être très peu importante : il serait impossible sans cela d'expliquer comment ont guéri après un traitement antifungique très modeste certaines de nos formes septicopyohémiques : dans l'une d'elles nous n'avons appris que l'hémoculture avait montré du Candida qu'une fois l'enfant guéri : or, il avait eu comme traitement des antibiotiques à doses massives par voie intraveineuse avec une couverture antifungique à dose moyenne. La seule amélioration de l'état général due à la guérison de la septicopyohémie staphylococcique concomitante a donc permis à l'enfant de se débarrasser de son muguet circulant ce qui n'est pas concevable si il s'était agi d'une dissémination importante. De même dans 2 observations où des foyers métastatiques à type d'abcès, de pleurésie, d'arthrite ont permis de faire le diagnostic de la monialiase généralisée, la guérison par les antibiotiques de la septicopyohémie staphylococcique qu'elle compliquait, associée à la stérilisation du tube digestif par la seule Mycostatine dans un cas, par la Mycostatine et quelques comprimés d'Amphotéricine B dans l'autre, a également permis la guérison. Dans tous ces cas, l'hémoculture bien que répétée, a été négative ou transitoirement positive confirmant bien l'hypothèse d'une dissémination sanguine modeste.

A l'opposé, la dissémination massive de la forme typhoïde entraînait un pronostic rapidement fatal avant la découverte de l'Amphotéricine B.

La conduite de la thérapeutique nous semble également un facteur pronostic très important. Etant donné la diffusion des lésions dans les protocoles d'autopsie, l'indication de l'Amphotéricine B est formelle dès que le diagnostic de mycose généralisée est fermement suspecté : certes, nous venons de le dire, certaines de ces mycoses peuvent guérir sans que ce traitement soit mis en train, à la condition que l'on débarasse le tube digestif du candida : mais c'est à notre avis prendre un très gros risque dont fait foi notre statistique d'ensemble. Le traitement par l'Amphotéricine B doit

être prolongé longtemps jusqu'à la stérilisation de tous les foyers mycosiques décelés et au retour à la normale de tous les signes inflammatoires. Sans insister sur les détails de la conduite du traitement qui est développé dans un autre article de cette revue, soulignons qu'une des observations de forme typhoïde avait apparemment guéri. Or, ce malade fut opéré quelques semaines plus tard d'une malformation cardiaque. Le décès survint au cours de l'intervention et la vérification montra sur une valvule mitrale une lésion encore évolutive due au Candida. Si l'enfant avait vécu, elle aurait probablement été le point de départ d'une rechute. Le traitement avait été ici manifestement trop bref.

Nous ne reviendrons pas sur la gravité de la localisation encéphalo-méningée. Il est probable que si, grâce à une ponction lombaire ou à une hémoculture le diagnostic en est fait assez tôt, un traitement par l'Amphotéricine B pourra amener la guérison.

TRAITEMENT

Il est certain que le traitement des infections à Candida albicans, s'est complètement modifié depuis l'apparition des antibiotiques antifungiques : La Mycostatine, et l'Amphotéricine B, ce dernier étant d'un emploi très délicat.

Jusqu'alors on en était resté aux thérapeutiques purement locales, car les très nombreux produits actifs in vitro vis-à-vis des levures (sels de métaux lourds, alcools, acides gras, ammoniums quaternaires) étaient pour la plupart in vivo toxiques ou inactifs.

Dans ce chapitre, nous étudierons en premier la prévention, puis le traitement des candidoses généralisées.

- Prévention des infections à candida albicans :

Nous n'insisterons pas sur la prévention collective : hygiène des collectivités d'enfants, isolement des infectés, stérilisation du linge, des biberons et des tétines, désinfection de l'air des crêches par les ultraviolets très fungicides ; nous nous pencherons plus particulièrement sur les précautions à prendre lors des traitements de longue durée soit par les antibiotiques, soit par la corticothérapie dont on sait le rôle favorisant dans la genèse de ces infections.

Les antibiotiques prédisposent certainement à la survenue des candidoses (3) (5) (6) (12) (25 bis) (29).Chez l'animal de nombreuses expé-

rimentations ont été faites montrant leur action favorisante sur un candida albicans qui jusque-là restait dans un rôle purement saprophyte. (9)

Il est donc indispensable et ce n'est plus à prouver d'associer d'une façon systématique un antifungique comme la Mycostatine à toute antibiothérapie prolongée ou répétée. On connait l'existence sur le plan commercial d'association de la Tétracycline et de la Tifomycine avec la nystatine (25 bis).

L'action de la corticothérapie a été mise en évidence tant expérimentalement (Freedmann, Mankowski, Scheer et dernièrement Montana (20) 1958 : étude de l'action du Candida albicans sur l'oeil de lapin préalablement sensibilisé par une injection intra-cornéenne de prednisone) que cliniquement : J. Bernard, F. Chavelet et G. Mathé (1 bis). Ici encore dans tout traitement prolongé par un dérivé cortisonique, l'adjuvant indispensable sera la nystatine.

Il ne semble pas que les doses de ce produit employé à titre préventif doivent être très élevées. Il paraît suffisant de donner au nourrisson 500.000 unités par jour, à l'enfant 1.000.000, u, à l'adulte 2.000.000, mais dans certaines de nos observations de telles doses se sont révélées inefficaces. Les prises se font en général avec celles des antibiotiques antibactériens.

- Traitement curatif.

Nous avons actuellement à notre disposition, deux armes thérapeutiques : la mycostatine et l'amphotéricine. Ce sont des antibiotiques extraits de Streptomycètes qui du reste peuvent produire également des antibiotiques antibactériens.

Au point de vue chimique, il s'agit de polyènes contenant un nombre variable de doubles liaisons conjuguées (CH = CH).

- La Mycostatine ou fungicidine a été découverte par Hazen et Brown (4) (14) en 1950 dans un extrait mycélien de Streptomyces noursei

aux Laboratoires de Recherche du New-York State Départment of Health. Elle est active in vitro sur différentes espèces de Candida, ainsi que sur d'autres champignons levuriformes ou filamenteux pathogènes ou non, mais elle n'a aucune action sur les bactéries. Son action expérimentale a été particulièrement bien étudiée en France à l'Institut Pasteur par Drouhet (8), in vitro sur de nombreuses souches de Candida et geotrichum et in vivo sur l'infection expérimentale du lapin, puis par la suite sur de nombreuses candidoses humaines localisées ou généralisées.

In vitro, la mycostatine se montre active sur toutes les espèces de Candida, inhibant leur croissance à des concentrations variant entre 1, 56 et 12, 5 ug par cm3 ; la sensibilité en milieu liquide est plus grande qu'en milieu gélosé. Son action n'est pas seulement fongistatique mais également fongicide.

In vivo, chez le lapin infecté par voie digestive avec le Candida albicans, l'administration de la Nystatine amène une réduction considérable du nombre de levures dans l'intestin. La mortalité du lapin infecté par voie veineuse par le candida est de 100 % ; elle est réduite à 62,5 % par l'administration parentérale de 40 mgs de Mycostatine par jour pendant 5 jours. Sa toxicité par voie digestive est presque nulle puisqu'on peut arriver à donner sans incident chez l'animal, la dose énorme de 3 grs/kg.

Chez l'homme la toxicité par voie buccale est également presque nulle. Il était tentant et cela a été fait, d'essayer ce produit par voie intramusculaire ou intraveineuse afin d'obtenir des concentrations sanguines suffisantes. Quelques soient les précautions prises : solutions très purifiées etc... les réactions locales et générales furent très importantes. La voie buccale reste donc la seule utilisable. Dans ces conditions, le passage dans le sang reste très faible. Chez certains sujets cependant, on a pu obtenir des taux sanguins de 2, 4 à 7,5 unités par cm3 avec des prises buccales relativement faibles de 2 à 10 millions d'unités. Chez d'autres on ne retrouve pas trace de mycostatine dans le plasma même avec des absorptions de l'ordre de 20 millions d'unités. Or, le taux minimum d'inhibition de la crois-

sance du candida est expérimentalement de 3 à 12 unités par ml. Ceci explique la fréquence des échecs du traitement par la Mycostatine dans les mycoses généralisées.

On a donc été obligé de rechercher d'autres produits actifs, ayant une concentration sanguine capable de lutter contre une septicémie à Candida. C'est ainsi que l'on a été amené à utiliser l'Amphotéricine.

- Amphotéricines : (31)

Deux antibiotiques actifs contre les champignons in vitro et in vivo, ont été isolés et décrits par les membres de l'Institut Squibb de recherches médicales, et ont été appelés amphotéricine A et B. Elles sont extraites d'un streptomycète du Sol Vénézuélien.

Seule l'Amphotéricine B est utilisée en clinique et c'est donc elle seule que nous étudierons.

Elle est relativement insoluble encore que de petites quantités puissent être dissoutes dans le N N Diméthylacétilamide additionné d'un acide fort. C'est cette solution qui a été utilisée dans la plupart des expérimentations. Ces dernières ont avant tout été faites sur des souris mâles infectées par voie intraveineuse par une suspension de culture de candida albicans. Le traitement des souris par l'amphotéricine B a été commencé très peu de temps après l'infection, par voie sous-cutanée en doses fractionnées deux fois par jour pendant 2 jours. D'après le coefficient de survie, la dose thérapeutique nécessaire chez la souris a été fixée à environ 6,5 µg/souris et par jour. Secondairement, pour mesurer la persistance de l'Amphotéricine B dans le tissu animal, des souris ont été traitées préventivement pendant 24 ou 48 heures et infectées par le candida après des laps de temps plus ou moins longs. Ceci a permis de conclure que l'Amphotéricine B reste active chez la souris pendant 48 heures. En dernier lieu, on a étudié, toujours chez la souris, son activité après injection de candida dans le liquide céphalo-rachidien : la diffusion du produit, administrée per os ou par voie sous-cutanée, dans les méninges est objectivée par le nombre

important de survies après traitement.

En pathologie humaine, l'Amphotéricine B a été employée avant que l'on puisse définir sa posologie exacte, sa voie d'administration optima et les précautions nécessaires à son utilisation.

Per os elle est absorbable, et n'a aucune toxicité même à des doses considérables (16 grs par jour chez un adulte). Son passage dans le sang est satisfaisant : pour des doses de 2 grs par jour, on a pu obtenir des taux sanguins de 0,4 à 0,5 µg par ml et 100 à 300 µg dans les urines recueillies en 24 heures.

Par voie intramusculaire, elle se montre irritante et sans effet thérapeutique ; la concentration sanguine est pratiquement nulle 0,08 g par ml (Taylor). Il n'existe pas de modification de son action et de sa diffusion sanguine avec adjonction de hyaluronidase.

Par voie intraveineuse, combinée au désoxycholate :

- sa concentration sanguine est de l'ordre du µg/ml et comme on l'avait noté expérimentalement chez la souris, une dose efficace persiste 24 et même 48 heures. Il semble exister un palier de concentration maxima ; cependant dans 2 observations, Winn obtient des concentrations de 12 µg/ ml et 6 µg/ml : mais ces données sont faussées par l'existence chez ces 2 malades d'une azotémie élevée.

- sa concentration urinaire est très persistante : l'élimination est de 5 % par jour de la dose quotidienne ; elle atteint 40 % en tout 7 jours après la fin du traitement, puis persiste à doses décroissantes jusqu'à 2 mois après la fin du traitement.

- sa concentration dans le liquide céphalo-rachidien est en rapport direct avec le taux d'albuminorachie : d'autant plus élevée pour une même dose administrée par voie veineuse que le taux d'albumine du liquide céphalo-rachidien est élevé. D'où l'intérêt de l'utiliser par voie rachidienne si l'albuminorachie est inférieure à 1 gr. En moyenne la concentration est de

0,075 µg/ml. La concentration maxima est du 1/30e au 1/50e de la concentration maxima sanguine.

Par voie intra-rachidienne, la concentration demeure de 0,2 à 1,5 µg/ml 24 à 48 heures après l'injection ce qui fait préférer dans les localisations encéphalo-méningées l'association IV et I.R. à la voie intraveineuse isolée.

Par voie intrathoracique sa concentration demeure de 9 µg/ml 24 heures après une injection de 3 mg.

De l'étude de ces deux antibiotiques : Mycostatine et Amphotéricine B, il résulte que la mycostatine est d'un emploi très facile per os, les autres voies n'étant pas utilisables, mais que sa diffusion sanguine est très faible ce qui explique que dans le traitement des candidoses généralisées, on ait de plus en plus tendance actuellement à utiliser l'amphotéricine B, malgré les impératifs qui guident son emploi.

- Technique d'utilisation de l'Amphotéricine B en pathologie humaine = (27)(31) (34).

Elle n'est employée pratiquement que par voie veineuse, combinée au désoxycholate. La perfusion doit être passée lentement : 300 à 500 cm3 en 4 à 6 heures à des doses variant de 0,5 mg/kg par 24 h. jusqu'à 2 à 3 mgs/kg par 24 heures. La dose optima est en général de 1 mg/kg par 24 h. On a beaucoup attiré l'attention au début sur les dangers rénaux de cet antibiotique : en fait il a pu être administré sans ennui à des malades en pleine insuffisance rénale ; par contre des chocs plus ou moins importants peuvent être observés si la perfusion est trop rapide. Il est utile le jour de la perfusion de mettre l'enfant sous corticoïdes et anti-histaminiques. Les taux sanguins obtenus sont alors de 3 à 4 µg/ml une heure après la perfusion, de 1 à 2 µg/ml au bout de 24 heures et de 0,25 les jours suivants : aussi une perfusion tous les 2 jours est-elle suffisante puisque les Candida sont inhibés par des doses de 0,07 à 1,50 g/ml. Dans les septicémies avec localisations encéphalo-méningées il est préférable d'associer à la voie veineuse, la voie

intra-rachidienne, dans la mesure où l'albuminorachie est inférieure à 1 g. Les injections intra-rachidiennes se feront 2 à 3 fois par semaine à la dose de 1 mg par injection, en laissant barbotter longuement.

Dans nos 17 observations, 9 petits malades ont reçu un traitement antifungique. Quatre ont été traités par l'association Mycostatine-Amphotéricine B ; cinq n'ont eu que de la Mycostatine.

Obs. 1 : Du 12 mars au 31 mai l'enfant reçoit 10 millions d'unités de Mycostatine par jour ainsi qu'une perfusion intraveineuse tous les 2 jours d'Amphotéricine B à doses progressivement croissantes 5 mgs dans 250 cc de glucosé, puis 10 mgs, pour atteindre 25 mgs par perfusion (pour un poids de 36 à 40 kgs). Au total, l'enfant reçoit 30 perfusions d'Amphotéricine (dose-totale 580 mgs) ; toutes sont très bien supportées ; il n'y a pas d'incident, en particulier les urées sanguine et urinaire restent normales. Très rapidement, l'état général s'améliore et les examens reviennent à la normale, à l'exception de l'uroculture qui reste positive pendant encore six semaines: les perfusions d'Amphotéricine B sont continuées 1 mois encore après la disparition du muguet dans les urines. Le Cortancyl a été gardé à la dose de 10 mgs/jour (dose préventive de chocs possibles aux perfusions d'Amphotéricine B). Début juin, l'enfant sort en excellent état avec un traitement de 1 million de Mycostatine par jour pendant 1 mois.

Obs. 2 : Le 26 janvier, l'enfant est mise à 10 comprimés par jour de Mycostatine. Sous ce traitement 7 hémocultures sont positives et le 1er février on associe à la Mycostatine une perfusion intraveineuse d'Amphotéricine B en commençant par 5 mgs le 1er jour ; 8 mgs le 2eme jour puis 10 mgs/jour pendant 5 jours, pour terminer (l'apyrexie étant totalement obtenue au bout de ces 7 jours) par 4 perfusions de 10 mgs à raison d'une tous les 2 jours. Les perfusions sont assez mal supportées donnant lieu à de petits chocs pour lesquels l'enfant est mise au Phénergan et au Cortancyl ; par contre il n'y a pas eu de perturbation des urées sanguine et urinaire. Sous Amphotéricine B et Mycostatine : l'hémoculture est, dès le lendemain néga-

tive et le demeure ; les hémogrammes reviennent à la normale en 10 jours ainsi que l'examen d'urines. Le 17 février l'enfant sort en excellent état. De tous les examens, seule la sédimentation est encore accélérée ; cette élévation est mise sur le compte des petits chocs thermiques survenant lors des perfusions d'Amphotéricine B.

Obs. 3 : Le 9 mars un traitement de 700 mgs par jour pendant 7 jours, de Mycostatine, est institué. Sous ce traitement le muguet buccal guérit rapidement, l'enfant reste apyrétique. Le 16 mars tous les examens sont revenus à la normale. Un nouveau contrôle confirme la guérison définitive de la mycose.

Obs. 4 : Bien que l'enfant soit sous mycostatine de couverture 1 comprimé par jour, la candidose généralisée se développe et semble débuter le 6 octobre. L'enfant meurt 2 jours plus tard, sans qu'il y ait eu de traitement antifungique plus intense.

Obs. 5 : Le 4 février l'enfant est mise à 8 comprimés/jour de Mycostatine pendant 10 jours. Sous ce traitement, l'apyrexie est obtenue en 48 heures. En 5 jours, coproculture, culot urinaire, prélèvement de gorge sont négatifs. Le 12 février le pus d'abcès est stérile à la culture. Deux jours plus tard le traitement antifungique est arrêté = l'hémogramme est normal ; la sédimentation est descendue à 20 à la première heure. Par la suite tous les prélèvements, sauf une coproculture restent stériles. Sédimentation, hémogramme demeurent normaux.

Obs. 6 : Dans cette observation, trois cures de Mycostatine ont eu lieu : du 9 au 18 août : 450 mgs/j /1 j ; 300 mgs/j 3 jours ; 150 mgs/j /5 jours ; du 24 août au 2 septembre : 600 mgs/jour ; du 7 au 14 septembre 750 mgs/jour. Sous ce traitement le muguet buccal et l'état général se sont parfois améliorés ; quelques examens sont revenus de temps à autre à la normale. L'enfant est décédé le 14 septembre alors qu'il était sous Mycostatine.

Obs. 14 : Bien que l'enfant soit sous Mycostatine depuis le 12 juillet : 1 comprimé/jour (dose préventive), la candidose généralisée se développe. Le 28 juillet la dose quotidienne de Mycostatine est montée à 2 comprimés. Sous cette dose une hémoculture est positive au Candida albicans et le 11 août la Mycostatine est passée à 8 comprimés/jour. Le 26 septembre, devant l'inefficacité partielle de la Mycostatine on décide d'y associer un traitement d'Amphotéricine B per os et l'enfant reçoit alors 2 comprimés par jour de Mycostatine + 4 comprimés par jour d'Amphotéricine B. Sous ce traitement associé, de tous les examens seuls la ponction d'arthrite et l'examen d'urines sont encore perturbés le 2 octobre ; l'apyrexie totale et la reprise d'une courbe de poids ascendante se font à partir du 9 octobre. Quatre jours plus tard, l'Amphotéricine B est arrêtée, la Mycostatine seule est continuée à la dose de 2 millions d'unités par jour. Tous les prélèvements sont devenus négatifs. Le 28 octobre la sédimentation n'est plus qu'à 23 - 53. Cinq jours plus tard, tout traitement antifungique est arrêté.

Obs. 16 : Le 9 juin, un traitement d'Amphotéricine B par voie veineuse est mis en route : 5 mgs/j 4 jours ; 4 mgs/j. / 4 jours ; 10 mgs /j /10 jours ; 12 mgs/j /8 jours. Au total 244 mgs par voie veineuse en 26 jours. Par la suite, l'état des veines étant défectueux l'Amphotéricine B est administrée par voie I.M. = 15 mgs/j/7 jours ; 20 mgs/j/43 jours. Pendant toute cette période le Cortancyl est continué. Sous ce traitement le malade devient apyrétique. Les hémocultures sont négatives dès le lendemain de la mise en train du traitement antifungique. Mais l'état cardiaque devient très mauvais et une intervention sur l'insuffisance mitrale est décidée. Elle est pratiquée le 12 août.

Le malade meurt sur la table d'opération. La vérification montre l'absence de guérison de la candidose.

Obs. 17 : L'enfant ne reçoit pour tout traitement antifungique qu'un comprimé de Mycostatine du 3 au 6 avril date du décès.

EN CONCLUSION :

- Des doses préventives normales de Mycostatine se sont révélées incapables d'empêcher l'installation de la candidose généralisée dans 2 cas (Obs. 4 - 14).

- La candidose généralisée a été guérie par la Mycostatine seule dans 2 observations (Obs. 3 - 5).

- Dans 4 observations il y a eu association : Mycostatine Amphotéricine B.

Dans l'une d'elles, l'Amphotéricine B n'a pu être utilisée aussi longtemps que voulu, par voie veineuse, et l'enfant est décédé de sa mycose, le produit étant très peu actif par voie intramusculaire.

Dans l'observation 14, l'Amphotéricine B a été utilisée par voie buccale. Le résultat a été satisfaisant, et il est regrettable que ce mode de préparation du produit n'existe plus.

Dans les observations 1 et 2, l'Amphotéricine a été utilisée à des doses progressivements croissantes : 5, 10 puis 25 mg par perfusion chez le petit Didier (9 ans = 40 kgs) ; 5, 8, 10 mgs chez Véronique (2 ans = 10 kgs). Les doses, par perfusion dans chacun de ces cas, n'ont pas été dépassé 1 mg/kg. Le produit a été passé, à chaque fois, dans une perfusion lente de glucosé. Dans les 2 cas la corticothérapie a été associée en vue de chocs possibles qui ont existé chez la petite Véronique. Les urées sanguine et urinaire sont par contre restées normales. L'arrêt de l'Amphotéricine a été motivé par le retour à la normale de tous les examens : prélèvements, examen d'urines, hémogramme, sédimentation, fond d'oeil, hémoculture. La dose totale a été de 580 mgs pour Didier 63 mgs pour Véronique. Dans chacun de ces cas, la Mycostatine a été associée aux perfusions d'Amphotéricine, à des doses importantes et a été continuée après l'arrêt de celle-ci.

ooooOoooo

CONCLUSIONS

L'étude de 17 observations de moniliases généralisées a permis d'individualiser un certain nombre de formes cliniques : forme typhoïde, forme subaiguë prolongée, forme septico-pyohémique, forme encéphalo-méningée.

Le diagnostic est relativement facile dans les formes typhoïdes où l'hémoculture est toujours positive ; il est difficile dans les autres, en particulier dans les formes subaiguës prolongées et encéphalo-méningées.

Le pronostic d'ensemble est grave : il est fonction de l'état du petit malade au moment où s'installe la dissémination mycosique, de l'importance de cette dissémination, de la mise en train précoce d'un traitement efficace.

C'est pourquoi dès que la moniliase généralisée est fermement suspectée, un traitement à doses suffisantes et suffisamment prolongé par l'Amphotéricine B intraveineuse doit être institué même si manque l'argument formel que représente une hémoculture positive pour Candida albicans.

oOo

Vu, le Président de Thèse :

Prof. M. LELONG

Vu, le Doyen de la Faculté :

Prof. G. CORDIER

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE.

BIBLIOGRAPHIE

1. - BERNARD (J.) MATHE (G.) et DROUHET (E.). -

Les infections à Candida albicans au cours des hémopathies décompensées et leur traitement par la Nystatine.

(Le sang, 1955, 26, 490).

1 bis. - BERNARD (J.) CHAVELET (F.) et MATHE (G.) :

Recherche des facteurs étiologiques favorisant la surinfection à Candida albicans dans les hémopathies malignes. Etude portant sur vingt-deux observations.

(Semaine des Hôpitaux, 6 avril 1957).

2. - BIGLER (J.A.), BOGGS. -

Persistent infection

(Case Reports of the Children's Memorial Hospital, Chicago, 18, 9, septembre 1960).

3. - BROWN (C.) PROPP (S.) GUEST (M.) BEELE (R.) an Early (L.). -

Fatal fungus infections complicating antibiotic therapy.

(J. Am. Med. Ass. 1953, 152, 206).

4. - BROWN (R.) HAZEN (E.L.) and MASON (A). -

Effect of fungicidine (Nystatin) in mice injected with lethal mictures of aureomycin and Candida albicans.

(Science 1953, 117, 609).

5. - BROWN (S.G.) -

Moniliasis following antibiotic therapy.

(The Lancet, 1954, n° 6.808, 393).

6. - CAMPBELL (C.C.) and SASLAW (S.). -

Enhancement of growth of certain fungi by streptomycin.

(Proc. Soc. Exp. Bio. Med. 1949, 70, 562).

7. - DEBRE (R.) LELONG (M.) MOZZICCONACCI (P.) et ROBINEAU (J.) avec la collaboration de LE TAN VINH, GRUMBACH (R.) et HABIB (R.). - pour l'anatomie pathologique.

Les infections à Candida albicans du nourrisson et de l'enfant.

(Mycologie médicale. Institut Pasteur et Société Française de mycologie médicale. L'Expansion 1959).

8. - DROUHET (E.). -

Action de la Mycostatine (fungicidine) in vitro et in vivo sur Candida albicans et autres champignons levuriformes.

(Ann. Inst. Pasteur, 1955, 88, n° 3, 298).

9. - FOLEY (G.E.) and WINTER (W.D.) -

Incresed mortality following peniccillin therapy of chick embryos infected with Candida albicans. var stellaroidea.

(J. Infect. Dis., 1949, 85, 268).

10. - GAUSEWITZ (P.L.), JONES (E.S.) and WORLEY (G.). -

Fatal generali zed moniliasis

(Am. J. Clin. Path., 1951, 21, 41).

11. - GERLOCZY - SCHIMIDT - SCHOLZ.

(Annales de Pédiatrie. Bâle 1956).

12. - GRACIANSKY (De P.), LECLERCQ (R.), DELAPORTE (J.) et GOUIN de ROUMILLY (P.). -

Les dermatoses à levures au cours des traitements par les antibiotiques.

(Semaine des Hôpitaux de Paris. 1955, 31, 2, 162).

13. - GUBLER (A). -

Etudes sur l'origine et les conditions de développement de la mucédinée du muguet.

(Mém. Acad. Méd., 1858, 22, 413).

14. - HAZEN (E.L.) and BROWN (R.). -

Fungicidin and antibiotic produced by a soil actinomycete

(Pro. Soc. Exp. Biol. Méd., 1951, 76, 93).

15. - KUNSTADTER (R.H.), MAC LEAN (H.) and GREENGARD (J.) -

Mycotic endocarditis due to Candida albicans.

(J. Amer. Med. Assoc., 1952, 149, 829).

16. - LELONG (M.) ALISON (F.) LE TAN VINH, DAO VAN TY, DESMONTS (G) et CABANES (J.). -

Le muguet généralisé

(septicémie à Candida albicans). (Ann. Med., 1953, 54, 5).

17. - MARQUEZY (A.), YVAN BERTRAND, CH. BACH, J. HARTMANN et Mme J. GODET-GUILLAIN. -

Septicémie mixte à staphylocoque et à Candida albicans.

Candidose cérébrale (Arch. franç. Pédiat., 1959, 16, n° 9, 1215 - 1221).

18. - MARSELOU (U.) et SEGRETAIN (G.) -

Action des antibiotiques in vitro sur la croissance des candida.

(Ann. Inst. Pasteur, 1954, 87, n° 2,229).

19. - MINKOWSKI (A.). -

Broncho-pneumonies à muguet mortelles chez les prématurés.

(Journées Pédiatriques, 1956).

20. - MONTANA, JEROME A. THEODORE W. -

Action des fungistatiques sur les kératites à muguet. -

(A.M.A. Arch. Ophtal. 1958, 60 : 1 - 6).

21. - NEZELOFF et SARRUT. -

Infections mortelles à Candida albicans chez le nouveau-né et le nourrisson.

(Semaine des Hôpitaux, août 1957).

22. - PARROT (J.) -

a - Du muguet gastrique et de quelques autres localisations de ce parasite.

(Arch. physiol., 1869, 2, 504). ;

b - Note sur un cas de muguet du gros intestin

(Arch. Physiol., 1870, 3, 621).

c - Clinique des nouveau-nés.

(L'Athrepsie, Paris, Masson édit. 1 vol. 1877).

23. - PEARL M.A., HERSCHEL SIDRANSKY :

Candida endocarditis. Two new cases with a review of twelve cases previously reported.

(Am. Heart. J., 1960, 60, 345 - 353).

24. - RABOT (D). -

Sur un cas de septicémie à Candida albicans traitée par la Mycostatine en perfusions intraveineuses.

(Thèse Paris 1956).

25. - RICHET (G) et DROUHET (E.). -

Guérison de deux cas de septicémie à Candida albicans compliquant une anurie grave.

(Bulletins et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris, 1959).

25 bis. - RICHET (G.) DUCROT (H.) et DELZANT. -

Les grands accidents des antibiotiques.

(La Presse Médicale, 2 janvier 1960).

26. - ROBINEAU (J.) -

Contribution à l'étude clinique des infections à Candida chez le nourrisson et chez l'enfant.

(Thèse Paris 1956).

27. - SATGE (P.) -

Incidents et accidents au cours du traitement des monialiases graves par l'Amphotéricine B. (à paraître).

22. - PARROT (J.) -

a - Du muguet gastrique et de quelques autres localisations de ce parasite.

(Arch. physiol., 1869, 2, 504).

b - Note sur un cas de muguet du gros intestin

(Arch. Physiol., 1870, 3, 611).

c - Clinique des nouveau-nés.

(L'Athrepsie, Paris, Masson édit. 1 vol. 1877).

23. - PEARL M.A., HERSCHEL SIDRANSKY :

Candida endocarditis. Two new cases with a review of twelve cases previously reported.

(Am. Heart. J., 1960, 60, 345 - 353).

24. - RABOT (D). -

Sur un cas de septicémie à Candida albicans traitée par la Mycostatine en perfusions intraveineuses.

(Thèse Paris 1956).

25. - RICHET (G) et DROUHET (E.). -

Guérison de deux cas de septicémie à Candida albicans compliquant une anurie grave.

(Bulletins et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris, 1959).

25 bis. - RICHET (G.) DUCROT (H.) et DELZANT. -

Les grands accidents des antibiotiques.

(La Presse Médicale, 2 janvier 1960).

26. - ROBINEAU (J.) -

Contribution à l'étude clinique des infections à Candida chez le nourrisson et chez l'enfant.

(Thèse Paris 1956).

27. - SATGE (P.) -

Incidents et accidents au cours du traitement des moniliases graves par l'Amphotéricine B. (à paraître).

28. - SEABURY (J.H.) PEABODY (J.W.) and LIBERMANN (M.J.) -

The usefulness of the Hotchkiss-McManus stain for the diagnosis of the deep mycoses.

(Dis. Chest., 1954, 25, 54).

29. - SELIGMANN (E.). -

Virulence enhancing activities of aureomycin on Candida albicans

(Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1952, 79, 481).

30. - SELIGMANN (E.) -

Virulence enhancement of Candida albicans by antibiotics and cortisone

(Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1953, 83, 778).

31. - STEINBERG (B.A.) JAMBOR (W.P.) et SUYDAM (L.O.) assistés de Mme SORIANO. -

Amphotéricines A et B : deux nouveaux antibiotiques possédant une haute activité contre les mycoses profondes et superficielles. (Documentation Squibb).

32. - VIALATTE (J.) MEYER (B)., Mme COTLENKO, Mme RAVERDY et E. DROUHET. -

Arthrite suppurée du genou à candida albicans chez un nourrisson au cours d'une monialiase généralisée. Guérison.

(Arch. franç. Pédiatrie 1960, 17, n° 9, 1214 - 1218).

33. - VIALATTE (J.), SATGE (P.), ROIDOT (M.);MESHAKA (G). -

Un cas de septicémie à Candida albicans avec lésions rétiniennes et endocardite. Guérison.

(Arch. Franç. Pédiat. 1961, 18, 1211 - 1216).

34. - VIALATTE (J.), SATGE (P.), MEYER (B). -

Traitement des monialiases graves.

(Entretiens de Bichat, 1961).

35. - VIC DUPONT, BAROIS (A.), MARGAIRAZ et ROY (L.) -

Les mycoses viscérales.

(La Presse médicale 14.4.1962).